

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

77

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André COURTIN

né le 24 Décembre 1911 à Pont-sur-Sambre (Nord)

Étude critique et documentaire
sur les
Diurétiques Mercuriels

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI

1939

77

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André COURTIN

né le 24 Décembre 1911 à Pont-sur-Sambre (Nord)

Étude critique et documentaire sur les Diurétiques Mercuriels

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. . .	
DONZELOT . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur de Pharmacologie,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

*Avec l'expression de notre gratitude
pour avoir bien voulu accepter la pré-
sidence du Jury de cette thèse.*

Hommage de notre profond respect.

A M. LE PROFESSEUR DESMAREST

Professeur agrégé,
Chirurgien des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.

*En remerciement de sa constante
bienveillance et en témoignage de notre
profonde admiration.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554635_0050

A MES MAITRES

dans les Hôpitaux et à la Faculté.

A M. LE DOCTEUR TREMOLIERES

Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.

*En témoignage de notre respectueuse
admiration et de notre reconnaissance
pour la bienveillance qu'il nous a tou-
jours témoignée.*

A MA FAMILLE

Dont l'affection, en toutes circonstances, a toujours été pour moi un précieux réconfort.

A MES AMIS

Témoignage d'amitié.

AU DOCTEUR F. DE LESTABLE

Dont les conseils, les encouragements et la profonde amitié m'ont soutenu pendant tout le cours de mes études

AU DOCTEUR EDMOND PLOUVIET

AU DOCTEUR JACQUES ROUSSY

AU DOCTEUR HENRI GILBERT

AU DOCTEUR RAYMOND GARRAUD

En remerciement de votre amitié fidèle.

A MON PERE
(in mémoriam)

Lui offrir ce travail eut été ma plus grande joie.

Si je n'ai pu lui apporter cette satisfaction, du moins m'efforcerai-je de rester digne de lui.

A MA MERE

En reconnaissance des lourds sacrifices qu'elle s'est imposée pour me permettre d'entreprendre et d'achever mes études.

En témoignage de ma profonde affection.

A MA FIANCEE

En gage d'affection sincère.

INTRODUCTION

Les idées sur les diurétiques mercuriels étant en évolution constante, nous avons essayé de faire le point et de donner une vue d'ensemble sur l'état actuel de la question.

Malgré l'intrication des différents chapitres nous nous sommes efforcés de respecter le plan suivant :

- Historique,
- Formules,
- Modes d'action,
- Modes d'administration,
- Effets diurétiques,
- Médications adjuvantes,
- Elimination,
- Toxicité,
- Indications,
- Contre-indications,
- Conclusions.

PREMIER CHAPITRE

HISTORIQUE

Si le mercure semble avoir été connu des Egyptiens, comme le note Grinier dans sa thèse sur « l'Histoire thérapeutique du mercure », il faut attendre le XVI^e siècle pour que soit signalée l'action diurétique de ses sels. C'est Paracelse qui le premier fait mention de l'action diurétique du calomel, vers 1550, mais l'origine pratique des diurétiques mercuriels remonte à 1886, date à laquelle Jendrassik constate que l'emploi du calomel, per os, à la dose de 0 gr. 20, 4 à 5 fois par jour pendant 2 ou 3 jours est susceptible de provoquer une abondante diurèse chez les cardiaques hydropiques.

Avant Jendrassik l'action diurétique des composés mercuriels semble avoir été connue de quelques auteurs, et à ce sujet Tiffeneau cite Morgagni, Stokes, Graves, Van Swieten et Hoffmann.

En France, Huchard, Germain Sée, Lépine vulgarisent vers 1889 les travaux de Jendrassik.

En 1902, Streyer, en Allemagne, étudie expérimentalement l'action du calomel comme diurétique.

L'année 1917 marque la découverte du Novasurol par Zieler qui préconise ce composé organo-mercuriel comme médicament anti-syphilitique, mais ce n'est qu'en 1920 qu'il fut employé comme diurétique par Saxl et Heilig. Ces auteurs obtiennent avec le Novasurol d'abondantes diurèses dans les hydropisies.

En France, la même année, Milian signale l'action diurétique du cyanure de mercure.

En 1923 Bernheim introduit en Allemagne, sous le nom de Salyrgan, un nouveau composé organo-mercuriel qui s'avère d'une puissance supérieure à celle du Novasurol et d'une toxicité beaucoup moindre.

En France, ce diurétique expérimenté concuremment au Novasurol se montre en tous points préférable à celui-ci.

A la suite de ces essais cliniques satisfaisants, Fourneau et Girard préparent en 1926 à l'Institut Pasteur différents composés organo-mercuriels dont le 440 B (ou Neptal) qui apparaît, à la plupart des auteurs, au moins aussi actif que le Salyrgan.

Les travaux abondent en France sur le Neptal. Schmidl à Paris, Nick à Lille, Bélitrandi à Bordeaux ont consacré leur thèse de Doctorat en Médecine à ce diurétique mercuriel. La très belle thèse de pharmacie de Kayser nous donne une étude pharmacodynamique du Neptal.

En 1928 Von Issekutz et Von Vegh introduisent en Europe Centrale un sel organo-mercuriel connu depuis sous le nom de Novurit.

Ces auteurs étudient l'action diurétique de nombreux composés mercuriels sur les lapins et leur toxicité sur les rats. Leur préparation VI (dérivée de l'acide camphorique) se montre 10 à 15 fois moins toxique que le sublimé et moitié moins toxique que le Salyrgan. Cette préparation VI combinée à la théophylline, non seulement donna une diurèse qui fut plus importante que celle produite par le Salyrgan seul ou associé à la théophylline, mais permit de retrouver les mêmes relations de toxicité que précédemment.

CHAPITRE II

FORMULES

Nous classons les diurétiques mercuriels en 3 catégories :

- a) les composés mercuriels minéraux,
- b) les composés organo-mercuriels,
- c) les composés organo-mercuro-puriques.

Dès à présent nous signalons que la première catégorie, celle des composés mercuriels minéraux, ne présente plus guère d'intérêt, si ce n'est du point de vue historique. Quant à la troisième catégorie, celle des composés organo-mercuro-puriques, elle n'est en réalité qu'une partie de la deuxième catégorie. Cependant en raison des récents travaux américains, de Degraff, Nadler et Batterman en particulier qui tendent à prouver que l'association diurétique mercuriel et théophylline en combinaison chimique est plus efficace que ses composants, nous pensons que les mercuro-puriques marquent une orientation nouvelle pour le problème de la diurèse.

A. — *Composés mercuriels minéraux :*

1° *Calomel* : HgCl faiblement ionisé, peu toxique à faible dose mais peu actif comme diurétique.

2° *Cyanure de mercure* $\text{Hg}(\text{CN})_2$ plus actif, mais beaucoup plus toxique — abandonné au profit des organo-mercuriels.

B. — *Composés organo-mercuriels :*

a) *Asurol* : salicylate de mercure en solution dans l'amino-oxybutyrate de Na.

b) *Enesol* : salicylate de mercure en solution dans le methylarsinate de Na.

c) *Novasurol* ou Merbaphen.

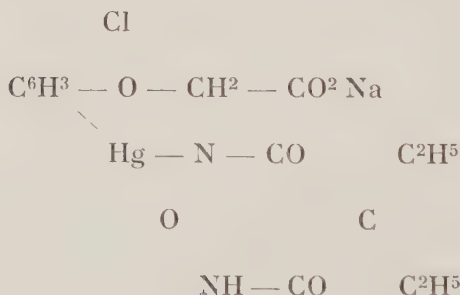
C'est une combinaison equi moléculaire d'oxy-mercure-chlorophenoxyacetate de sodium et d'acide diethyl-barbiturique (véronal).

Il se présente sous forme de poudre blanche soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther. Sa solution aqueuse est faiblement alcaline au tournesol.

C'est le premier diurétique organo-mercuriel vraiment actif. Sa toxicité relativement élevée l'a fait abandonner au profit du Salyrgan, du Neptal et du Novurit.

Il est livré en ampoules de 2 cc. contenant 10 % de Novasurol, dont la richesse en mercure est de 33,9 %.

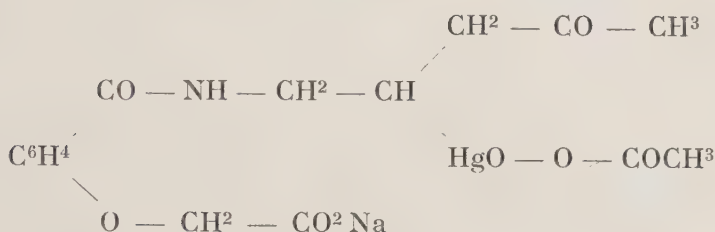
Sa formule développée répond au schéma suivant :



d) *Salyrgan* ou *Mersalyt*.

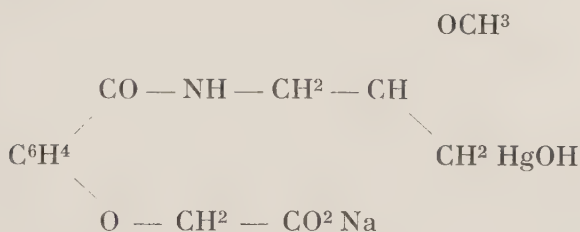
D'après le fabricant le Salyrgan résulterait de la condensation d'une molécule d'acétate de mercure et

d'une molécule de salicylallylamido acétate de sodium.
Il aurait donc pour formule :



Mais cette formule ne répond pas aux brevets allemands qui indiquent la présence d'un groupe methoxylé OCH^3 , non apparent dans cette formule.

D'après Collins, qui a constaté la présence du groupe methoxylé, et d'après Schmidl, le Salyrgan serait un complexe mercurique methoxylé de l'acide salicylallylamido-acétique en solution sodique, et dont la formule serait de ce fait



Les divergences proviennent du fait que le Salyrgan est préparé en milieu alcoolique (méthylique) dont le retentissement sur la formule n'a pas été signalé par le fabricant.

C'est une poudre blanche très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther.

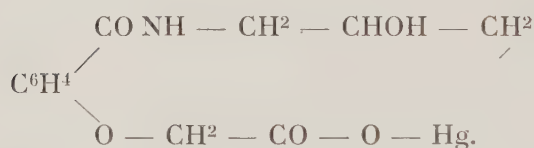
Le Salyrgan est livré en ampoules de 2 cc en solution à 10 %, dont la richesse en mercure est de 37,5 %.

Le Salyrgan est moins toxique et plus actif que le Novasurol (Harvier).

e) *Neptal* ou 440 B.

C'est une combinaison de l'acétate mercurique et de l'acide salicylallylamido acétique solubilisée en un milieu aqueux par du chlorure d'ammonium.

Sa formule développée répond à



elle est donc voisine de celle du Salyrgan.

Le Neptal est présenté en ampoules de 1 cc 5.

Sa richesse en mercure est de 42 %.

C. — *Composés organo-mercuro-puriques.*

f) *Novurit* ou Mercupurin.

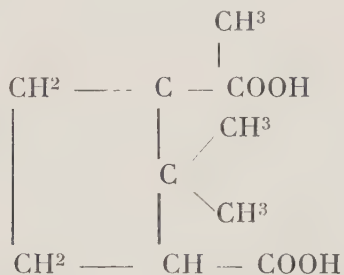
Une certaine confusion a régné longtemps au sujet de la composition exacte du Novurit du fait qu'on a donné, en Europe, le nom de Novurit à deux préparations différentes : les ampoules Novurit et les suppositoires Novurit.

En Amérique les noms de Mercupurin donné aux ampoules de Novurit et de Mercurin donné aux suppositoires montrent les différences de composition.

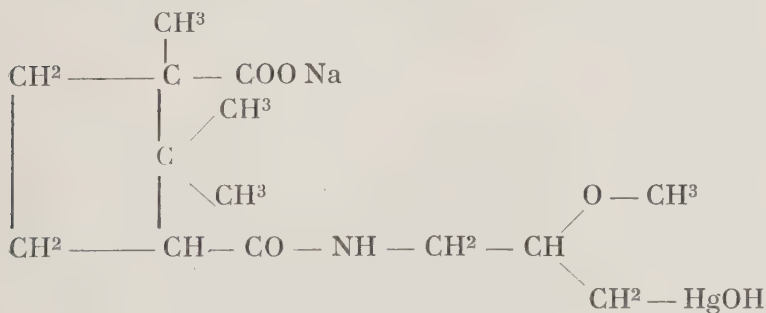
Les ampoules de Novurit contiennent un sel de sodium de l'allylamido methoxy trimethyl cyclo pentane dicarbonate hydroxymercurique en combinaison avec une molécule de théophylline.

Les suppositoires de Novurit contiennent le sel précédent, privé de sa molécule de théophylline.

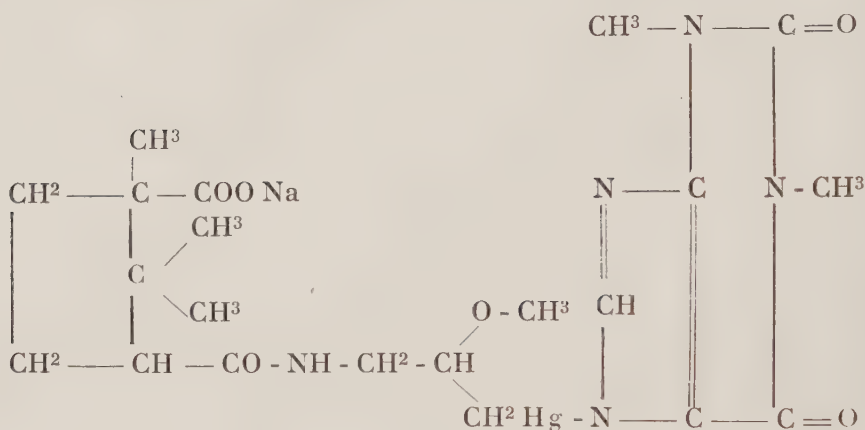
Alors que dans les formules du Novasurol, du Salyrgan et du Neptal le noyau organique était représenté par un noyau benzénique, nous trouvons dans la formule du Novurit un noyau pentagonal qui provient de l'acide camphorique ou acide triméthyl cyclo pentane dicarbo- nique dont la formule développée



fait mieux comprendre celle du Novurit



dont l'alliance avec la théophylline donne finalement



Le Novurit est livré en ampoules de 1 et 2 cc. contenant 10 % du sel mercuriel et 5 % de théophylline. Sa richesse en mercure est de 38,8 %.

Sur les 5 % de théophylline, 3,5 % seraient en combinaison avec le sel organo-mercuriel.

Les suppositoires de Novurit ne contiennent pas de théophylline, mais 0 gr. 50 de Novurit-sel.

CHAPITRE III

MODE D'ACTION DES DIURETIQUES MERCURIELS

Nous n'apportons aucun fait nouveau concernant le mécanisme de l'action des diurétiques mercuriels. Nous avons rassemblé les faits constatés et les idées émises par les différents auteurs et, après avoir confronté les opinions, nous donnerons notre avis sur cette question qui est encore à l'étude.

L'étude de la diurèse, en général, montre l'existence de facteurs rénaux et de facteurs extra-rénaux. Ce simple fait nous permet de considérer, théoriquement, des diurétiques d'action rénale et d'action extra-rénale.

Les diurétiques d'action extra-rénale peuvent agir sur le milieu sanguin, sur le système interstitiel ou lacunaire, sur l'appareil cardio-vasculaire et sur la tension artérielle.

Les diurétiques d'action rénale peuvent agir sur les glomérules et sur les tubes contournés. Quelques exemples (empruntés à Loeper) de diurétiques extra-rénaux et rénaux montreront plus clairement les modes d'action possibles.

Diurétiques extra-rénaux. — La digitale est un diurétique vasculaire qui agit sur le cœur en lui redonnant une puissance et un rythme normaux (en cas de défaillance) et sur les vaisseaux dont elle augmente la tonicité et l'élasticité.

La digitale agit donc en augmentant le débit circulaire. L'action sur les vaisseaux du rein rentre dans l'action générale sur le système cardio-vasculaire, on ne peut donc invoquer ce fait pour dire que la digitale a une action rénale.

L'eau, le sucre, le sel, sont des diurétiques « sanguins ». La diurèse est conditionnée par l'hydrémie que provoque ces substances.

Comme diurétique interstitiel nous ne citerons que les ions calcium qui agiraient en modifiant l'équilibre chimique des tissus.

Diurétiques rénaux. — Les diurétiques rénaux sont représentés par les dérivés puriques, dont la théobromine est la plus connue. L'action de la théobromine porte surtout sur le glomérule.

En ce qui concerne le mode d'action des diurétiques mercuriels les avis sont très partagés et les partisans de la théorie rénale et de la théorie extra-rénale s'affrontent en accumulant de part et d'autre des faits très intéressants.

Théorie rénale

Pour les partisans de cette théorie, Govaerts, Chabannier, Lecène, Bouyoucos, Schmitz, Bertram, Lassen, Herman, Rathery, il y aurait sous l'influence des diurétiques mercuriels une excitation de l'épithélium des tubes contournés, ainsi qu'un abaissement des seuils des substances à seuil (chlorure de sodium en particulier).

Pour Schmitz il y aurait une inhibition du pouvoir de réabsorption au niveau des cellules des tubuli.

Lassen constate, avec le Salyrgan chez des sujets sains, une diminution de la filtration glomérulaire après injection, et une augmentation chez les cardiaques oedémateux.

Kayser dans sa thèse montre que chez le chien la localisation maximum du mercure après injection I-V de Neptal, a toujours lieu dans le rein.

Dans le domaine expérimental les partisans de la théorie rénale s'appuient sur les belles expériences de Govaerts et de Bertram.

Bertram injecte un diurétique mercuriel dans une artère rénale principale d'un chien. Il recueille séparément l'urine de chaque rein et ne constate d'augmentation de la fonction rénale que du côté où l'injection a été pratiquée.

Govaerts et Schmitz injectent par voie veineuse du Novasurol à un chien A. Ils greffent ensuite un rein du chien A en pleine diurèse au cou d'un chien B et constatent que la diurèse est 10 à 20 fois plus abondante au niveau du rein greffé qu'au niveau du rein du chien B.

Pour Chabanier, Lebert et Lumière, les injections de Neptal ne modifient pas le métabolisme des protéines et des nucléo-protéines. L'action du Neptal serait limitée au rein.

Les expériences de Schmidl, de Noguchi, sur le rein isolé de grenouille, celles de Lemesic sur le rein de lapin, de Kayser sur le rein isolé du chien montrent l'action rénale des diurétiques mercuriels.

Théorie extra-rénale

De nombreux expérimentateurs ont constaté un abaissement de la pression osmotique des protéines tissulaires entraînant un appel d'eau vers le sang.

Le test d'Aldrich et Mac Clure ou test d'hydrophilie montre une déshydratation des tissus.

Schmidl constate qu'à la suite des injections de Neptal le temps nécessaire à la disparition de la boule d'oedème du test d'hydrophilie est considérablement augmenté. Pour lui cela prouve une désimbibition des albumines des tissus qui ne paraissent plus capables de retenir toute leur eau et le sang doit éliminer l'eau ainsi libérée. Un autre fait lui semble plaider en faveur de la théorie extra-rénale : après l'injection de Neptal on peut obtenir une réactivation durable de la théobromine dont l'action est purement rénale (la théobromine ne touchant pas les mêmes éléments que le mercure, même dans la théorie rénale).

Pour Loeper et Duron il y a rupture de l'équilibre minéro-minéral, tissulaire et humoral.

Ces auteurs rappelant les propriétés hydratantes de l'ion Na et les propriétés déshydratantes de l'ion K et surtout de l'ion Ca, signalent une augmentation de la calcémie après l'injection d'un diurétique organo-mercurel. Loeper fait intervenir en outre un facteur hépatique.

Noguchi, Nonnenbruch et Bohn étudiant chacun de leur côté l'action du Novasurol sur le chien néphrectomisé observent des variations dans la composition du

sang, qui les font conclure à une desimbibition des albumines tissulaires.

Iversen et Hecht Johansen constatent, dans un cas d'hydrothorax, qu'une injection de Salyrgan, provoque une forte diurèse et une diminution du liquide transsudé en même temps qu'une augmentation de sa teneur en albumine.

Bouyoucos constate que le liquide de Ringer additionné de 0,05 à 0,10 % de Neptal exerce une action de desimbibition intense sur le muscle gastrocnémien de la grenouille. Les composés mercuriels diminueraient donc l'hydrophilie des tissus.

Offenbacher, après une injection de diurétique mercuriel dans un cas d'hydro-thorax ne constate aucune augmentation appréciable de la diurèse, mais remarque que le liquide transsudé s'évacue plus abondamment par les drains.

Achitouv, dans un cas analogue, voit une élimination du liquide par un abcès survenu au lieu de l'injection.

D'autres auteurs, Hoff et Kayser entre autres, voient une évacuation de liquide par des plaies diverses.

Pick et Molitor, dont les expériences se rapprochent de celles de Bouyoucos, constatent qu'une grenouille augmente de poids plus rapidement dans l'eau et diminue de poids plus rapidement par dessiccation lorsqu'elle a reçu du Novasurool.

Simmert constate, après une injection de Novurit, un fort écoulement de liquide par une plaie non encore cicatrisée d'une ponction abdominale.

On voit par la variété et la valeur des arguments des partisans de chaque théorie qu'on ne peut être uniciste. Il semble, en effet, qu'une théorie éclectique, admettant un point d'attaque à la fois rénal et extra-rénal soit la seule qui puisse donner une entière satisfaction à l'esprit.

Théorie éclectique

Nous rangeant à côté de Saxl et Heilig, de Kayser et de beaucoup d'autres, nous admettons une action double, tissulaire et rénale des diurétiques mercuriels.

Si dans chaque théorie il y a des contestations, si la question de l'hyper ou de l'hypochlorémie peut être discutée par Chabannier, Bouyoucos et Hatieganu et Pavel, si Loeper n'est pas d'accord avec Ellinger, Nonnenbruch et autres sur l'interprétation des résultats de la mesure de la pression osmotique des protéines sanguines, il n'en reste pas moins que les expériences de Govaerts, de Lemesic, de Kayser, de Noguchi, d'une part, celles de Bohn, de Duron, de Bouyoucos et les constatations d'Iversen, d'Offenbacher et Kayser d'autre part, apportent des preuves irréfutables pour l'une et l'autre théorie.

Crawford et Mac Intoch constatent, au cours de leurs expériences, que si l'action tissulaire se produit tout de suite après l'injection, elle est remplacée quelques heures plus tard par l'action rénale proprement dite.

Duron, dans sa thèse, reconnaît aussi une action rénale et une action extra-rénale, et à propos de l'action hépatique des diurétiques mercuriels il signale les modifications du coefficient azoturique, en rapport avec le fonc-

tionnement hépatique et il en tire un élément de pronostic que nous avons aussi constaté à maintes reprises. Selon Duron et Loeper une réponse de moins en moins bonne aux diurétiques mercuriels, coïncidant avec une augmentation du dysfonctionnement hépatique, est d'un pronostic très sombre pour le malade.

Decourt, Fischer et Guillemin, partisans d'une théorie éclectique, ont réalisé une expérience très instructive dont nous donnons ci-dessous le compte rendu.

Ils pratiquent sur 9 sujets une injection de Neptal de 1 cc 5 à 2 cc, et obtiennent les résultats suivants :

Taux des urines de 24 h.
la veille le jour
de l'injection

	—	—
1. — Sujet sain	1.750	1.750
2. — Cancer du foie sans œdème	750	850
3. — Cirrhose sans œdème	1.000	1.200
4. — Cirrhose sans œdème	1.000	1.000
5. — Cirrhose avec œdème	500	4.000
6. — Cirrhose avec œdème	1.250	4.250
7. — Asystolie	975	5.100
8. — Asystolie	1.100	3.650
9. — Diabète insipide 1 ^{re} épreuve	8.750	4.600
2 ^e épreuve	8.700	4.935

Ils observent : *chez les sujets non œdématisés* (chez lesquels le Neptal a peu d'influence) :

Une 1^{re} *phase* au cours de laquelle il y a augmentation de la chlorémie et de l'hydrémie.

Une 2^e *phase* caractérisée par une baisse de la chlorémie et de l'hydrémie, ces variations étant plus nettes au niveau des globules rouges que dans le plasma.

Chez les sujets œdématisés : une grosse décharge polyurique. Ils retrouvent les deux phases précédentes relatives à la chlorémie, mais les variations de l'hydrémie ne sont plus parallèles à celles de la chlorémie.

Dès la fin de la première heure, les globules sanguins subissent une déshydratation intense qui n'apparaît pas, d'ordinaire, au niveau du plasma.

Pour ces auteurs l'action rénale étant indiscutable du fait des résultats des expériences déjà citées, la juxtaposition des deux théories est nécessaire, leurs propres expériences prouvant une action extra-rénale indéniable.

On a beaucoup discuté (et la question reste ouverte) sur la nature de la diurèse.

Pour Mouquin la diurèse consécutive à l'administration de diurétiques mercuriels est une diurèse aqueuse et chlorurée. Kayser aboutit aux mêmes conclusions et constate une diminution fréquente de la concentration de l'urée urinaire. Cela ne veut d'ailleurs pas dire que la quantité totale d'urée éliminée dans les 24 heures soit diminuée. Ce fait ne se produit qu'au cas où la diurèse est peu augmentée par le diurétique mercuriel.

Dans ce chapitre nous avons étudié le mode d'action des diurétiques mercuriels (et organo-mercuriels). Il reste un mot à dire sur l'action des diurétiques organo-mercuro-puriques du type Novurit.

Herrmann, Schwab, Stone et Marr ont montré que l'association théophylline et diurétique mercuriel exerce une action diurétique plus grande que chacun des médicaments donné seul. Ceci s'explique par le fait que la théophylline qui est une base purique n'agit pas sur les mêmes éléments que le sel mercuriel.

Herrmann et ses collaborateurs, d'une part, et Degraff, Nadler et Batterman d'autre part, confirment les résultats de von Issekutz et von Vegh qui montrent que le Novurit est moins toxique et plus actif que les autres diurétiques mercuriels, et ils expliquent ce fait en disant que le sel mercuriel a une action extra-rénale et une action rénale qui se traduit par une inhibition du pouvoir de réabsorption des tubes, tandis que l'action (purement rénale) des purines se manifeste par une augmentation de la filtration glomérulaire. Herrmann ajoute d'ailleurs que l'action des purines seules sur les tubes urinifères est infime et inconstante.

En résumé les diurétiques organo-mercuriels provoquent une diurèse hydro-chlorurée par action extra-rénale et action rénale (inhibition du pouvoir de réabsorption des tubes urinifères). Les diurétiques organo-mercuro-puriques ajoutent à ce mécanisme celui des purines, à savoir une augmentation de la filtration glomérulaire.

CHAPITRE IV

MODE D'ADMINISTRATION

Les diurétiques mercuriels sont administrés sous deux formes principales : la forme injectable (ampoules) et les suppositoires. Dans cette étude nous ne nous occupons que des 3 grands diurétiques mercuriels : Neptal, Salyrgan, Novurit.

a) *Forme injectable.* — Signalons tout de suite que la *voie sous-cutanée* a été abandonnée en raison des accidents observés, en particulier sous forme d'escharres.

1° Voie veineuse

Les injections intra-veineuses constituent la manière la plus courante d'administrer les diurétiques mercuriels. C'est par cette voie qu'on obtient avec le Neptal, le Salyrgan et le Novurit les résultats les plus rapides.

Les inconvénients de cette voie sont de deux ordres :

1° Inconvénients inhérents aux diurétiques mercuriels.

Il s'agit surtout d'infiltration des tissus lorsque l'injection est poussée hors de la veine. Le bras peut enfler et il peut même apparaître une escharre. En général tout rentre dans l'ordre avec un simple pansement humide appliqué au pli du coude.

2° Inconvénients inhérents à la voie intra-veineuse elle-même.

Ce sont des inconvénients techniques dus à la fragilité des veines du malade, à leur sclérose consécutive des injections fréquentes, aux difficultés qu'il peut y avoir à faire des injections intra-veineuses chez des malades gras.

La thrombose veineuse est très rare. Elle a été signalée par différents auteurs mais elle est due davantage aux piquûres elles-mêmes qu'au produit injecté.

On n'observe jamais de choc. Tout au plus a-t-on constaté de rares cas d'idiosyncrasie. Quelques médecins étrangers ont conseillé de désensibiliser les malades présentant de tels phénomènes en injectant des solutions diluées.

2° Voie musculaire

Nina Perelman affirme que les auteurs sont d'accord pour préférer l'injection intra-musculaire à l'intra-veineuse. On aurait, par cette voie, plus de chances d'obtenir une action immédiate prolongée, ainsi qu'une reprise secondaire et même tertiaire de la diurèse.

Grunberg, en Allemagne, accorde sa préférence à la voie musculaire, mais son compatriote Rosenberg et les auteurs américains Marshall, N. Fulton Degraff, Nadler et Batterman, les anglais Parkinson et Thomson, ne sont pas du même avis et les meilleurs résultats qu'ils ont obtenus sont dus à la voie veineuse.

Pour Mouquin, il y a égalité d'action mais par la voie musculaire la diurèse est plus prolongée. Mais je crois qu'il s'agit surtout d'une préférence personnelle et d'une question d'opportunité.

Chez les malades dont les membres supérieurs sont œdématisés, ou dont les veines sont petites, sclérosées ou fragiles, il est évident qu'on aura intérêt à choisir la voie musculaire.

A l'inverse, chez un malade dont la région fessière est très adipeuse ou œdématisée, pour éviter une injection en dehors du muscle, ce qui risquerait d'entraîner de la nécrose, il faut préférer la voie veineuse. Paul Savy a remarqué qu'une injection de diurétique mercuriel dans une zone œdématisée entraîne presque toujours une faible diurèse.

Perrault préfère les injections intra-veineuses aux injections intra-musculaires dont les résultats lui paraissent inconstants.

En général les diurétiques mercuriels ne sont pas douloureux en injections intra-musculaires.

De ce point de vue le Neptal représente un progrès sur le Salyrgan, et le Novurit un progrès sur les deux précédents.

Mouquin, Giroux et Schmidl relatent qu'un d'entre eux s'étant fait administrer du 440 A. par voie musculaire, l'injection fut à peine douloureuse et seulement accompagnée d'une légère sensation de brûlure qui ne dura qu'une dizaine de minutes.

Le fait que l'injection intra-musculaire de Novurit est indolore (fait signalé par différents auteurs, dont Nina Perelman) proviendrait de ce que ce diurétique mercuriel serait additionné d'une petite quantité de novocaïne.

Pour von Issekutz et von Vegh c'est à la théophylline que l'on doit cette particularité. D'après ces auteurs, la théophylline diminuerait la réaction alcaline des combinaisons mercurielles, réaction alcaline responsable des phénomènes douloureux.

3° Voie péritonéale

De plus en plus utilisée, cette voie réservée aux ascites a été vivement conseillée par de nombreux expérimentateurs et cliniciens.

Ida Lipschütz, dans sa thèse, rapporte les bons résultats qu'elle en a obtenus dans de nombreux cas de cirrhose avec ascite.

Hatieganu et Moga obtiennent aussi de bons résultats par cette voie.

4° Voie pleurale

Réservée aux cas d'épanchements pleuraux. Moga, de la clinique médicale de Cluj, rapporte les bons résultats obtenus avec le Novurit par cette voie qui lui a paru aussi bonne que la voie veineuse.

Posologie de la forme injectable. — Remarques générales.

Dans sa thèse, Nina Perelman conseille de débiter par 1/2 cc et, si cette dose a été bien tolérée, de passer à 1 cc, dose moyenne, qui, d'après elle, donne les meilleurs résultats dans l'ensemble.

Les doses habituellement utilisées sont plus fortes. On donne en général 1 cc. 5 de Neptal ou 2 cc de Salyrgan ou de Novurit.

Des doses supérieures peuvent être employées mais avec précaution. D'ailleurs les doses normales sont aussi efficaces et en cas d'insuccès au lieu d'augmenter la quantité de diurétique mercuriel injectée en une fois, il est préférable de renouveler les injections, à quelques jours d'intervalle.

En ce qui concerne le rythme des injections tout le monde semble actuellement à peu près d'accord pour admettre que 3 jours d'intervalle entre 2 injections est un minimum, et 8 jours un maximum. Il y a intérêt à ne pas trop rapprocher les injections, non pas par crainte d'une accumulation dangereuse, mais pour éviter l'épuisement de l'action des diurétiques mercuriels.

Suppositoires

En Europe comme en Amérique, de nombreux essais ont été faits pour présenter les diurétiques mercuriels sous cette forme éminemment pratique. Jusqu'à présent, seuls les suppositoires de Novurit ont donné entière satisfaction, et ce sont les seuls qui soient utilisés couramment.

La question de l'activité des suppositoires sera étudiée plus loin au chapitre : *Effet des diurétiques - résultats.*

Engel a précisé récemment les modalités d'emploi des suppositoires. Cet auteur donne sous forme de conseils pratiques, la ligne de conduite qu'il a dégagée de son expérience personnelle.

Selon Engel :

1° L'administration des suppositoires de Novurit ne doit pas, sauf cas exceptionnels, être répétée à un intervalle inférieur à 5 jours, même si le malade ne signale aucune gêne au niveau du rectum.

A condition de se conformer à cette règle, l'application est parfaitement tolérée pendant des années, sans aucune réaction du côté du rectum.

2° Il faut que le rectum soit vide au moment de l'administration du suppositoire, sinon la présence des matières provoque une évacuation intestinale et l'expulsion du suppositoire.

Il faut également éviter l'application du suppositoire immédiatement après une selle obtenue par purgatif ou par lavement, le rectum le tolérant mal à ce moment-là. Il faudra alors attendre 2 heures après la selle pour l'administration du suppositoire. La rapidité de l'absorption du Novurit par la voie rectale est telle que dans les cas où le suppositoire a été expulsé par défécation, 15 à 30 minutes après son application nous avons cependant observé une diurèse importante.

3° Il peut arriver — rarement — que, en même temps qu'on constate une bonne diurèse, le malade accuse une sensation de chaleur rectale ou de ténésme. Dans ce cas, il sera bon, lors de la prochaine application du suppositoire, de faire absorber au malade une heure avant, 6 à 8 gouttes de teinture d'opium.

L'opium ne diminue pas la diurèse (Claude Macrez, dans sa thèse « Etude des effets de la morphine sur la diurèse et sur la dépuración rénale, en particulier chez

les cardiaques », Paris 1937, nous montre que la morphine aux doses habituelles de la thérapeutique, n'a produit pas sensiblement le volume urinaire global des 24 heures, et n'entrave pas l'action des diurétiques usuels), mais il fait cesser l'irritation rectale. L'anesthésie rectale tentée dans ce but, n'a pas donné de résultat.

Voies expérimentales

Engel et Epstein ont administré 2 cc de Novurit ou de Salyrgan dans un lavement de 100 à 200 gr. d'eau. Ils ont constaté une bonne tolérance et une diurèse appréciable.

Des essais d'administration per os en capsules (émulsionnées (pour éviter l'action du suc gastrique) de Salyrgan et de Novurit n'ont pas donné de résultat appréciable.

Engel administre dans 2 cas des tablettes de 25 cgr. de Salyrgan (soit 7 à 9 mg de mercure) sans résultats thérapeutiques intéressants.

Durée des traitements

Théoriquement il n'y a pas de limite à la durée de l'emploi des diurétiques mercuriels.

Il fut un temps où l'on évitait l'emploi prolongé des diurétiques mercuriels par crainte d'effets toxiques. Actuellement en adoptant une technique judicieuse, s'appuyant sur un rythme assez espacé et sur l'emploi d'adjuvants dont nous parlerons plus loin dans un chapitre spécial, on arrive à utiliser les diurétiques mercuriels

pendant des mois et des années, chez le même malade, sans voir apparaître ni phénomènes toxiques, ni épuisement de l'activité de cette médication.

Nina Perelman, qui a particulièrement étudié dans sa thèse l'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels, cite deux observations très intéressantes.

Le premier malade dont elle nous donne l'observation est un cardiaque avec cirrhose éthylique hypertrophique avec une certaine insuffisance rénale, qui, pendant deux ans, grâce au Novurit, est maintenu dans un état satisfaisant et chez qui les injections très rapprochées de Novurit (2 à 3 jours d'intervalle) avec des intervalles de 7 à 10 jours entre les séries, et presque sans adjuvants, donnent constamment de très belles réponses (de 3 à 7 litres).

Le deuxième malade est un cirrhotique, éthylique, avec hydropisie chez qui les diurétiques organo-mercuriels ont été administrés pendant 6 mois avec constamment une réponse excellente.

Pendant les 4 derniers mois le Novurit a été administré tous les 2 - 3 jours sans interruption sans jamais voir son action s'épuiser, et avec des diurèses de 1 litre 1/2 à 2 litres dans l'intervalle.

Nina Perelman cite de nombreux cas empruntés à la littérature étrangère et française. Le cas d'une malade de Smith, Atlanta et Ga, qui, en 3 ans, a reçu 175 cc de Salyrgan est intéressant, car cette malade, atteinte de défaillance cardiaque aiguë, avait, avant le traitement, de l'albuminurie qui a disparu par la suite.

Dixon rapporte un cas où un malade a reçu en 1 an 1/2 150 injections de Salyrgan.

Moga signale qu'à la clinique de Cluj une malade a reçu en 8 mois 1/2, 35 injections de Novurit, à la cadence d'une tous les 4 à 10 jours. Deux autres de ses malades ont subi le même traitement, l'un pendant 10 mois, l'autre pendant 2 ans, avec des réponses constamment satisfaisantes.

A ma connaissance, les doses les plus considérables de diurétique mercuriel reçues par un malade sont celles de 240 cc de Salyrgan, administrés en 5 ans, en 198 injections par Max Well, Scott et Harvey, à un cardiaque œdémateux. (Nous reparlerons d'ailleurs de cette observation intéressante lorsque nous traiterons de la toxicité des diurétiques mercuriels) et celles reçues par la malade de Wiseman, qui totalise 270 injections de Novasurol et de Salyrgan en 5 ans.

CHAPITRE V

EFFET DIURETIQUE

Intensité — Durée (selon la voie d'administration)
Renforcement (adjuvants).

La quantité totale d'urine secrétée sous l'action d'un diurétique mercuriel est sous la dépendance des facteurs suivants :

- 1° Rétention hydrique et chlorée des tissus ;
- 2° Nature de l'affection causale (aigüe ou chronique, inflammation ou stase) ;
- 3° Valeur fonctionnelle des reins et du foie ;
- 4° Energie du myocarde ;
- 5° Nature du régime (alcalin, acide, eau, sel, etc.), entraînant en particulier la réaction acide ou basique des humeurs.

Les trois premiers facteurs constituent en quelque sorte le complexe personnel du malade, la partie qu'on ne peut faire varier à son gré pour favoriser l'action des diurétiques mercuriels.

Les deux derniers facteurs peuvent être modifiés, et ceci constitue le but des médications adjuvantes, digitale et chlorure d'ammonium — dont nous verrons l'action plus en détail dans un chapitre ultérieur.

Pour Blumgart, Gilligan et Volk, l'intensité de la diurèse est proportionnelle à la rétention hydrique et chlorurée de l'organisme.

D'autre part, pour ces mêmes auteurs qui ont expérimenté avec le Novasurol, le degré de la diurèse dépend de la quantité de mercure administrée : lorsque la dose

de Novasurol est augmentée de 1 cc à 2 cc il y a un accroissement triple dans l'excrétion de l'eau et du NaCl et double dans la durée de l'action.

Maxwell, Scott et Harvey sont loin de penser ainsi, puisqu'ils concluent qu'une dose de 1 cc 2 de Salyrgan (représentant à peu près une ampoule) a rarement besoin d'être dépassée pour obtenir une bonne diurèse. Pour ces auteurs la diurèse n'augmente pas sensiblement avec la dose de mercure injectée.

Comme il est aisé de le concevoir d'après ce que nous venons de dire, la quantité d'urine émise à la suite d'une administration de diurétique mercuriel est sous la dépendance de trop nombreux facteurs pour qu'il soit possible de prévoir les résultats.

L'intensité de la diurèse dépend tout d'abord du complexe personnel du malade, ensuite de la voie d'introduction du médicament, de sa nature chimique (car il existe des différences d'intensité dans l'action des 3 principaux diurétiques mercuriels), de l'emploi de médicaments adjuvants (toni-cardiaques et acidifiants) et de la technique de leur emploi.

Pour fixer les idées nous donnerons les chiffres obtenus par quelques auteurs.

Les Anglais Parkinson et Thomson, ont expérimenté le Salyrgan et le Novurit intra-veineux, et le Novurit en suppositoires sur 10 cas de défaillance cardiaque avec œdèmes. La moyenne de l'excrétion urinaire des 24 heures fut pour le suppositoire de 2.470 cc, pour le Novurit intra-veineux de 3.155 cc et pour le Salyrgan intra-veineux de 2.600 cc.

Pour ces auteurs la diurese ne s'étend pas au-delà de 24 heures — et 68,7 % de cette diurèse, pour les suppositoires, apparaît dans les 12 premières heures, tandis que pour le Salyrgan intra-veineux ce chiffre est de 81,7 %.

Pour Kayser, le Neptal amène souvent des diurèses 5 à 10 fois supérieures au volume habituel des urines, avec fréquemment une reprise spontanée, forte et fugace de la diurèse, un temps variable après l'injection.

Pour Mouquin, Giroux et Schmidl, la diurèse avec le Neptal débute d'ordinaire de une à trois heures après l'injection, un peu plus tard lorsque celle-ci est intra-veineuse.

Thomson résumant les résultats cliniques portant sur 66 observations de malades (61 cas de décompensation cardiaque, 3 bronchites avec décompensation, 1 cirrhose hépatique avec ascite, 1 ascite d'origine splénique, donne la quantité moyenne des urines émises en 24 heures. Ces chiffres sont de :

2.360 cc pour le Novurit en suppositoires,

3.000 cc pour le Novurit en injections,

2.670 cc pour le Salyrgan,

2.670 cc pour le Neptal.

L'auteur ajoute : on a adressé aux diurétiques mercuriels le reproche que leur effet ne se manifeste que le jour de l'administration et qu'il est suivi le lendemain d'une diminution de la diurèse compensant ainsi le résultat du premier jour — c'est une hypothèse sans fondement puisque la diurèse du deuxième jour dépasse également la diurèse journalière moyenne du malade.

Pour Mouquin, après injection de Neptal, la diurèse est à son maximum au bout de 6 à 8 heures, puis diminue et est presque terminée 12 heures après l'injection. Par voie intra-musculaire, selon cet auteur, la diurèse peut se prolonger pendant plusieurs jours.

Carnot, Bariety et Boltansky, étudiant l'action diurétique du Neptal notent que l'injection de ce médicament est suivie, dans les 24 heures, par une crise polyurique allant de 2 à 4 litres. Le lendemain la diurèse revient à son taux antérieur. Trois à dix jours après elle présente une nouvelle élévation, moins marquée toutefois que la première.

Mais Fiessinger n'a pu confirmer l'existence de cette diurèse à répétition.

CHAPITRE VI

MEDICATIONS ADJUVANTES

Lorsque nous avons étudié dans le chapitre précédent l'effet diurétique des sels mercuriels, nous avons commencé par dire que l'intensité de la diurèse dépendait de 5 facteurs principaux. Nous avons fait remarquer que l'on pouvait agir facilement sur les deux derniers facteurs : énergie du myocarde et nature du régime (ayant sous sa dépendance la réaction tissulaire et humorale).

Le rôle de la médication adjuvante est double :

1° Agir sur le cœur, pour renforcer son énergie et par conséquent améliorer le débit sanguin.

2° Acidifier les tissus pour faciliter l'action des sels mercuriels.

L'action toni-cardiaque est obtenue par l'emploi de la digitale. Mais cet emploi ne doit pas être systématique comme le fait remarquer Thomson ou Parkinson. La digitale ne doit s'administrer qu'à bon escient lorsque le myocarde fléchit. Dans ce cas une posologie adéquate sera un précieux appoint pour la diurèse.

La question des régimes a été très discutée. Il semble rationnel de conseiller un régime hypochloruré et hypotoxique, en général lacto-végétarien. Le repos au lit est de règle. *L'acidification* des tissus peut être réalisée par de nombreux procédés.

On a essayé l'acide phosphorique, l'acide chlorhydrique, le chlorure de potassium, le chlorure de calcium, le chlorure d'ammonium, le nitrate d'ammonium, etc...

En 1925, Keith, Barrier et Whelan donnent les premiers résultats de l'emploi d'un sel inorganique acidifiant en association avec un diurétique mercuriel. Ils constatent une véritable synergie entre le NH_4Cl et le Novasurol.

Plus tard, Jacob et Keith remplacent le NH_4Cl par le nitrate d'ammonium qui cause moins de troubles digestifs et qui posséderait des propriétés diurétiques plus grandes.

En 1928, Blum et Carlier écrivent, dans la *Presse Médicale* : « Le Novasurol, le cyanure de mercure et le Nepstal se sont montrés, dans un cas, sans action sur l'élimination aqueuse lorsqu'ils ont été administrés en dehors d'une préparation par le chlorure de calcium. Après une telle préparation, au contraire, l'effet diurétique s'est montré par 2 fois d'une grande puissance.

Ces auteurs donnent le CaCl_2 à la dose de 10 gr. par jour pendant 4 jours.

Selon Blum, le NH_4Cl et le CaCl_2 ont chacun leurs indications.

Le chlorure d'ammonium est mieux accepté par le malade, et mieux toléré par l'estomac. Cependant l'ammoniac pour être transformée en urée exige un foie en bon état.

D'autre part, l'ion Ca a une valeur toni-cardiaque et une valeur antiphlogistique qui conduit à employer le CaCl_2 chez les fébricitants, quelques jours avant l'administration de diurétiques mercuriels.

En 1929 les travaux allemands de Dennig, Dill et Talbott nous donnent de précieuses indications sur l'action

des sels acidifiants. Ces auteurs montrent que le degré d'acidose est plus grand le deuxième et le troisième jour de l'administration de sel « acidifiant » que dans les jours qui suivent, même si le médicament est pris d'une manière continue. D'où la conclusion pratique de donner ces sels par intermittence et pendant les 2 à 3 jours qui précèdent l'administration du diurétique mercuriel.

Saxl et Erlsbacher avaient adopté d'une façon empirique une ligne de conduite analogue puisqu'ils donnaient, à cette époque, le NH_4Cl deux jours avant, et le jour même de l'emploi du diurétique mercuriel.

Pour Engel et Epstein, le NH_4Cl agit en provoquant une baisse de la réserve alcaline du sang mais leurs résultats sont inconstants.

En 1933, Binger et Keith émettent l'hypothèse que le chlorure d'ammonium et les sels acidifiants agissent en abaissant la réserve alcaline du sang.

Blumgart, Gilligan et Volk, en 1934, étudiant la diurèse par le Salyrgan trouvent que celle-ci s'accompagne d'une chute du taux des chlorures du plasma et d'une augmentation du CO_2 qui peut être évitée si l'on donne un sel acidifiant. Comme Keith et ses collaborateurs ils constatent que le Salyrgan et le sel acidifiant ont une véritable action synergique.

Ethridge, Myers et Fulton, expérimentant sur les chiens, ont constaté, ces dernières années, que la diurèse par le Salyrgan est augmentée par les sels acidifiants tels que le chlorure d'ammonium, le chlorure de calcium, le nitrate d'ammonium et le nitrate de calcium qui provoquent une chute du CO_2 plasmatique.

Inversement, trois sels alcalinisants (acétate de potasse, bicarbonate de potasse, bicarbonate de soude), augmentent le CO_2 plasmatique et diminuent la diurèse par le Salyrgan.

Le chlorure de sodium et le chlorure de potassium au cours de ces expériences n'ont donné aucun résultat appréciable.

En 1936, Keith conseille l'utilisation du chlorure de calcium à la dose de 10 gr. par jour, ou du chlorure d'ammonium à la dose de 9 gr. ou enfin du nitrate d'ammonium à la dose de 12 gr. Ces sels sont donnés en comprimés glutenisés de 0 gr. 50.

A la même époque Hayman constate, à propos de l'emploi des sels acidifiants, un certain nombre d'échecs parce que ces sels n'ont pas été donnés à la dose adéquate : les faibles doses n'agissent pas — les fortes doses ne sont pas tolérées.

Cet auteur n'a pu constater de résultats avec des doses de NH_4Cl inférieures à 6 à 10 gr. par jour. Il estime que si le malade ne peut prendre ces quantités il est inutile de l'ennuyer avec de plus petites doses, qui sont inefficaces.

Le Bromure d'ammonium a été utilisé par plusieurs auteurs, dont Fliederbaum, Krasucka, Popper et Loeper. Les résultats seraient supérieurs à ceux obtenus avec le chlorure d'ammonium ou de calcium.

Dans sa thèse, Nina Perelman montre les bons effets qu'elle a obtenus avec le bromure d'ammonium.

Charles Engel se montre partisan de l'acidification par le chlorure d'ammonium à la dose de 4 à 6 gr. par jour,

ou en cas d'intolérance, par 15 à 20 gouttes d'acide chlorhydrique dans un demi verre d'eau, pendant les deux jours qui précèdent l'emploi de suppositoires de Novurit. Il n'a d'ailleurs recours à ces adjuvants qu'au cas où l'action du diurétique s'avère faible.

Mais cette manière opportuniste de prescrire la médication acidifiante ne rallie pas tous les suffrages, et beaucoup d'auteurs, tels Popper, sont partisans d'une utilisation systématique des adjuvants.

Les auteurs Anglais, Parkinson, Thomson, utilisent le chlorure d'ammonium à la dose de 4 à 6 gr. par jour pendant les 2 jours précédant l'injection.

Dans les cas les plus fréquents, où l'on n'a pas à sa disposition des moyens permettant de contrôler l'équilibre acido-basique de l'organisme du malade il est préférable d'adopter une posologie moyenne, pour éviter les accidents d'acidose qu'ont observés quelques auteurs, en particulier Keith et ses collaborateurs.

Nos conclusions seront donc les suivantes :

1° L'acidification de l'organisme présente un réel intérêt du point de vue de l'intensité de la diurèse.

2° Cette acidification peut être réalisée par de nombreux procédés que nous avons signalés dans ce chapitre, mais le moyen le plus courant, donnant de bons résultats, est l'emploi du chlorure d'ammonium.

Il y aurait intérêt à vérifier l'action du nitrate et du bromure d'ammonium sur une plus large échelle et au besoin établir une comparaison, chez les mêmes malades, entre la tolérance et l'activité du nitrate, du bromure et du chlorure d'ammonium.

3° Lorsqu'on peut contrôler l'équilibre acido-basique de l'organisme du malade il y a intérêt à employer les fortes doses préconisées par Hayman, car dans ce cas on peut éviter l'acidose.

Mais, en pratique, il y aura avantage à suivre les conseils de Thomson, et ne donner que 4 à 6 gr. de NH_4Cl par jour.

Comme Dennig d'une part et Saxl d'autre part, le préconisent, on donnera ce médicament pendant les 2 jours qui précèdent l'administration du diurétique mercuriel, et le jour même de l'administration.

Mais, en cas d'urgence, il faudra passer outre à ces conseils et employer le diurétique mercuriel sans préparation, du moins pour la première administration, pour ne pas perdre de temps.

1° Aux premières manifestations cliniques d'acidose on suspendra la thérapeutique acidifiante et mercurielle, et l'on donnera du bicarbonate de soude en injection intra-veineuse.

Pour terminer cet aperçu sur la question des adjuvants, je dirai quelques mots d'une méthode nouvelle qui n'est pas encore passée dans la pratique courante, je veux parler de l'emploi de l'acide déhydrocholique, ou de ses sels de soude comme adjuvants des diurétiques mercuriels.

Les premières expériences remontent à 1923, époque à laquelle Neubauer constate l'action diurétique du D - cholin, qui est une solution à 20 % du sel sodique de l'acide déhydrocholique.

Récemment, un certain nombre d'auteurs Italiens, parmi lesquels Jacchia, Marengo et Massimello, Pinelli, ont signalé les avantages de cette association diurétiques mercuriels et Decholin.

En Allemagne, Bix, Rahmlow, Ritterband, Lebermann et autres confirment ces résultats.

Marengo et Massimello ont expérimenté avec le Tachidrol, Pinelli avec le Salyrgan.

On ne constate jamais de phénomènes d'intolérance comme avec les sels d'ammonium ou de calcium, ni de signes d'altération rénale.

Parfois l'injection intra-veineuse de Decholin procure une sensation passagère d'amertume dans la bouche.

Pinelli conseille soit l'injection de 10 cc de Decholin, puis de 1 cc ou 2 cc de Salyrgan, ou l'injection simultanée de Decholin et de Salyrgan.

Tantôt l'effet de cette association est la simple somme des effets de chacun de ses composants, tantôt il s'agit d'une véritable potentialisation de l'action du Salyrgan par le Decholin.

ELIMINATION

La question de l'élimination du mercure est très discutée et les résultats des recherches effectuées à ce sujet sont très variables.

L'élimination se fait principalement par les urines et par les fèces.

Pour certains auteurs l'élimination par les fèces serait en quelque sorte une élimination de suppléance lorsque le rein serait incapable d'assumer cette fonction. Cette hypothèse est confirmée par l'irrégularité de l'élimination du mercure par les matières fécales qui en contiennent d'autant moins que les urines en contiennent davantage.

Pour Kayser, le mercure passe dans les urines plus ou moins rapidement après l'injection et s'y retrouve en quantité appréciable pendant longtemps.

Knud O Moller, expérimentant avec le Salyrgan, constate que la diurèse commence $3/4$ d'heure après l'injection et atteint son maximum 1 heure $1/2$ à 1 heure $3/4$ après l'injection, mais il remarque que l'élimination du mercure atteint son maximum environ $3/4$ d'heure après l'injection, alors que la diurèse est encore faible.

Cet auteur constate encore que, dans la première heure après l'injection intra-veineuse, le sujet sain élimine 40 % du mercure injecté et 70 % dans les premières 24 heures. L'élimination par les fèces atteint pour les 2 premiers jours qui suivent l'injection, environ 5 à 6 %.

Kayser a noté avec le Neptal une élimination beaucoup plus lente, mais les travaux sur cette question sont encore trop peu nombreux pour qu'on puisse en tirer des conclusions intéressantes.

CHAPITRE VII

TOXICITE

Fourneau et Melville pensent que la toxicité mercurielle n'est pas en relation directe avec la quantité propre de mercure injecté.

En dehors de la question de l'ionisation qui joue un très grand rôle dans la toxicité des diurétiques mercuriels, il faut tenir compte de la structure de la molécule organique des composés mercuriels du type Novasurol, Salyrgan, Neptal, Novurit.

Selon ces auteurs les conditions de liaison du métal Hg au noyau organique jouent un rôle important dans l'activité et la toxicité du dérivé mercuriel.

Schmidl, dans sa thèse, constate que des modifications structurales, même minimes, permettent de faire varier, dans une large mesure, la propriété diurétique des composés mercuriels, en modifiant leur toxicité.

Il insiste en particulier sur la valeur du groupement allylique dans la molécule organique, et sur la position du mercure. Von Issekutz et Von Vegh suggèrent aussi que la structure chimique organique est un facteur important, déterminant l'effet diurétique et la toxicité.

De l'étude des différents travaux portant sur ce sujet on arrive à la conclusion que le Novasurol est plus toxique que le Salyrgan, le Salyrgan étant lui-même plus toxique que le Neptal et le Novurit. Entre le Novurit et le Neptal les comparaisons ont été peu nombreuses. Per-rault donne sa préférence au Novurit qui lui semble

.

moins toxique et plus actif, et Nina Perelman rapporte les conclusions d'expérimentations qui sont favorables au Novurit.

Du point de vue expérimental des recherches de toxicité ont été effectuées sur les rats blancs avec le Novurit et le Salyrgan (von Issekutz et von Vegh).

La dose minima mortelle de Novurit est celle qui correspond à 3,1 mgr. de Hg métal. Pour le Salyrgan ce chiffre est de 1,2.

Ces expériences semblent montrer que le Novurit est 2 fois 1/2 moins toxique que le Salyrgan.

Quels sont les phénomènes toxiques observés avec les diurétiques mercuriels ?

Si ces phénomènes sont rares en clinique ils sont cependant très variés, et peuvent aller de la céphalée à l'intoxication mercurielle grave. Tous les degrés ont été observés.

Nous mettrons à part les incidents locaux consécutifs aux injections intra-veineuses ou intra-musculaires. Ils résultent plus des piqûres ou de leur répétition que du produit injecté.

Lorsqu'au cours d'une injection intra-veineuse il y a infiltration du tissu cellulaire peri-veineux, il s'ensuit des réactions inflammatoires pouvant aller d'une simple poussée d'œdème avec rougeur, chaleur et sensation de brûlure (phénomènes qui disparaissent en général très rapidement par simple application d'une compresse humide) jusqu'à la production d'un escharre. Si de ce point de vue on compare la toxicité des différentes préparations, la toxicité, ou plutôt la causticité des mercuriels

semble décroître dans l'ordre suivant : cyanure de mercure, Novasurol, Salyrgan, Neptal, Novurit. Au sujet du Novurit nous citerons les travaux de de Graff et Batterman qui montrent que la présence de théophylline au lieu d'injection des diurétiques mercuriels tend à empêcher les effets toxiques locaux du médicament sur les tissus.

Pour en terminer avec les incidents locaux, il faut mentionner l'irritation rectale produite dans certains cas par les suppositoires de Novurit. A ce sujet les opinions sont très partagées et tandis que quelques auteurs ont administré de nombreuses fois ces suppositoires sans que leurs malades accusent la moindre sensation de chaleur rectale, d'autres auteurs signalent que leurs malades ne peuvent tolérer le Novurit en suppositoires.

Il faut de toute évidence éliminer les cas où les suppositoires ont été administrés sans tenir compte des contre-indications locales représentées par les hémorroïdes les fistules ou les fissures anales. D'ailleurs les hémorroïdes ne constituent pas une contre-indication absolue à l'emploi des suppositoires mercuriels et un essai pourra toujours être tenté.

D'autre part en administrant les suppositoires mercuriels, il faut tenir compte des conseils formulés par Engel, conseils que nous avons rapportés dans un chapitre précédent.

Mais parfois, sans que l'on puisse invoquer une mauvaise technique, les suppositoires de Novurit se montrent douloureux. C'est pour pallier à ces inconvénients

que quelques auteurs administrent à leur malade une heure avant le suppositoire de Novurit, un suppositoire de 2 cgr. d'extrait thébaïque.

L'emploi systématique de ces suppositoires thébaïques n'est peut-être pas à conseiller, mais il est incontestable qu'utilisés à bon escient ils peuvent rendre de grands services.

Parfois, l'intolérance locale des suppositoires s'accompagne de colite. Dans ce cas il faut suspendre les diurétiques mercuriels et tout rentre rapidement dans l'ordre.

Après une injection de diurétique mercuriel on a pu observer des incidents et accidents généraux très variés.

Parfois l'injection est suivie de frissons avec élévation de température, dyspnée, éruption généralisée. En général ces phénomènes ne persistent pas au-delà de 24 heures. On peut sans doute les expliquer par une sensibilisation spéciale pour le produit.

Dans un ordre d'idée voisin il faut citer l'observation unique d'un malade qui, après avoir subi un traitement de Novurit, très bien toléré pendant un an, présente un jour après l'injection, une éruption urticarienne généralisée sur tout le corps et une hémorragie cutanée ponctiforme, accompagnée de fortes démangeaisons. Le malade reçoit par la suite du Salyrgan qu'il tolère très bien. Une nouvelle injection de Novurit, un an plus tard, provoque les mêmes phénomènes de sensibilisation. Une altération du produit injecté ayant été écartée, et en s'appuyant sur les différences morphologiques entre cet exanthème et la dermite mercurielle, on arrive à la conclusion d'une sensibilisation de l'organisme par la théophylline.

Mais ce cas est exceptionnel.

Parfois les incidents sont plus marqués et l'on observe en plus de phénomènes rénaux se traduisant par de l'hématurie avec cylindrurie et albuminurie, des phénomènes secondaires tels que poussées ictériques avec élévation thermique, une dermite mercurielle, de la diarrhée, etc...

Ces incidents sont relativement rares et commandent une suspension temporaire du traitement mercuriel, qui pourra être repris plus tard avec précaution.

L'intoxication grave par les diurétiques mercuriels s'apparente à l'intoxication mercurielle proprement dite. Le tableau clinique bien connu traduit les lésions hépato-entero-rénales.

Dans la littérature on trouve quelques cas de mort par des injections de Novasurol, Salyrgan, Neptal ou Novurit. Molnar cite un cas de mort subite après injection intra-péritonéale. Dans quelques cas on n'a pas pu faire la preuve irréfutable de l'action toxique du diurétique mercuriel, mais quelques autopsies montrent une intoxication mercurielle aiguë indéniable.

Il y a deux sortes d'intoxication graves par les diurétiques mercuriels.

La première s'apparente à l'intoxication mercurielle proprement dite, dont le tableau clinique est variable suivant l'intensité des lésions hépato-entero-rénales. Mais ce genre d'intoxication est rarement très grave, car en général on suspend le traitement dès l'apparition des premiers signes d'intoxication (stomatite, diarrhée ou autres).

La deuxième sorte d'intoxication grave, celle qui mérite réellement ce nom et que rien, en général, ne laisse prévoir, est souvent attribué à une véritable anaphylaxie vis-à-vis du diurétique mercuriel en cause.

Parmi les observations recueillies dans la littérature mondiale nous citerons celles de Wolf, Molnar et Greenwald et Jacobson. Il faut tout de suite remarquer que sur ces 4 observations, trois se rapportent à des enfants de 2 à 4 ans. Une injection de Novurit, dans l'observation de Molnar, fut pratiquée chez un sujet de 39 ans ayant une aortite syphilitique, une insuffisance aortique et une ascite. L'injection faite en intra-péritonéale, à la dose de 2 cc, fut suivie immédiatement de douleurs abdominales intenses. Vingt à vingt cinq minutes après la piqûre le malade accusa de la dyspnée, de la cyanose et la mort s'en suivit.

A l'autopsie, on trouva des lésions aortiques ne pouvant expliquer la mort subite, qui fut mise, par Molnar, sur le compte d'une hypersensibilité à l'égard du médicament.

L'observation de Wolf, qui à ma connaissance, fut la première de ce genre, relate le cas d'un enfant de 4 ans, ayant une affection rénale (nephrose) et traité par le Salyrgan par voie veineuse.

Le petit malade reçoit 5 injections intra-veineuses de Salyrgan qui provoquent une augmentation de la température dans l'après-midi du jour de l'injection. La 5^e piqûre est suivie d'un rash morbiliforme, d'anorexie et de sensation de malaise. Une 6^e injection provoque la mort subite, qui fut attribuée à un phénomène d'anaphylaxie.

Les deux observations de Greenwald et Jacobson se rapportent à des injections intraveineuses de Neptal chez des enfants. La 1^{re} observation se rapporte à un enfant de 2 ans qui présente depuis 5 mois un œdème généralisé à type d'anasarque. A son entrée dans le service, le 11 août, les auteurs notent la présence de liquide dans la cavité pleurale droite, et de l'ascite. Un examen des urines révèle une quantité considérable d'albumine. Différents traitements sont mis en œuvre : Diurétine, Aminophylline, Extraits thyroïdiens, gluconate de calcium, etc., qui se montrent inefficaces.

Le 1^{er} octobre, on décide de faire au petit malade une injection intra-musculaire de 0 cc 5 de Neptal qui est très bien supportée et qui amène 24 heures plus tard une bonne diurèse et une amélioration de l'état général de l'enfant.

Le 5 octobre une injection intra-musculaire de 1 cc de Neptal ne donne aucun résultat appréciable.

Le 12 octobre on décide de pratiquer une injection intra-veineuse de 1 cc de Neptal. Une minute après l'injection l'enfant devient dyspneïque cyanosé, ses pupilles se dilatent, le pouls devient imperceptible et l'enfant meurt.

L'autopsie ne révèle aucune lésion qui puisse mettre en cause le diurétique mercuriel.

La 2^e observation concerne un enfant de 3 ans qui reçoit 0 cc 5 de Neptal en injection intra-veineuse le 10 octobre. Le 16 octobre une nouvelle injection de 0 cc 5 est pratiquée par la même voie. Le 19 octobre une injection intra-veineuse de 0 cc 5 de Neptal est suivie, deux

minutes plus tard, de convulsions, cyanose, coma, respiration stertoreuse et malgré la mise en œuvre de traitements héroïques le petit malade succombe dans les 5 minutes qui ont suivi l'injection. L'autopsie n'est pas pratiquée.

Greenwald et Jacobson estiment qu'il s'agit là d'un phénomène de sensibilisation. Selon ces auteurs la sensibilisation s'explique dans le premier cas par le fait que l'injection intra-veineuse a été précédée d'injections intra-musculaires, qui ont eu pour résultat de mettre en contact le sel organo-mercuriel avec les tissus musculaires, ce contact étendu étant plus particulièrement favorable à la sensibilisation. Devant des faits de ce genre on peut se demander comment ont été pratiquées les injections intra-veineuses et si le liquide n'a pas été poussé un peu trop rapidement.

En tous cas ces auteurs concluent que ces observations sont des cas exceptionnels et ne doivent en aucune façon diminuer la valeur des diurétiques mercuriels. Ils ajoutent qu'il faudra être prudent surtout avec les enfants et suspendre l'emploi de la médication mercurielle à la première apparition de signes d'intolérance.

En France, l'observation de Vachez et Chapuy, citée par Nina Perelman, concerne un homme de 62 ans cirrhotique, traité par le Neptal. Chez ce malade on pratique deux injections de Neptal deux jours de suite. La mort survint 18 heures après la deuxième injection. A l'autopsie on constate des lésions rénales traduisant une néphrite aiguë d'origine mercurielle. Dans ce cas il y a lieu de noter la quantité de sels mercuriels injectée dans

un laps de temps relativement court. Cependant ce fait ne peut, à lui seul, expliquer l'apparition de la néphrite, car des doses plus fortes, administrées au même rythme, pendant un temps plus long, ont pu être supportées par quelques malades sans qu'il apparaisse de troubles.

Mais, en dépit du développement que nous avons donné à ce chapitre, il faut bien avouer que les intoxications graves, par idiosyncrasie ou par néphrite mercurielle sont rares. Et à l'appui de cette affirmation nous rappellerons les constatations de Bernheim qui pratique 1.000 injections sans voir survenir le moindre trouble, de Régnier et Lemort, de Lian et Siguret, etc...

Maxwell a pratiqué sur un même malade 198 injections de Salyrgan, représentant 240 cc de ce produit, en 5 ans, sans le moindre accident.

A l'autopsie on ne constate aucune altération rénale imputable au Salyrgan et Maxwell et ses deux collaborateurs, Scott et Harvey, concluent que les modifications des reins des malades ayant reçu des diurétiques mercuriels ne sont en aucun cas différentes de celles observées communément chez les malades mourant d'insuffisance cardiaque sans avoir reçu de mercure.

Wiseman relate le cas d'une femme obèse ayant une affection cardio-vasculaire hypertensive avec décompensation qui a reçu 270 injections de Novasurol et de Salyrgan en 5 ans, avec une excellente diurèse après chaque piquûre et sans apparence d'action nocive du mercure sur le rein.

A la suite de diurèses abondantes, véritables débâcles, on a pu observer un ensemble de symptômes qui ont été

rattachés à l'intensité de la diurèse, et non à l'action propre des diurétiques mercuriels. D'ailleurs ce syndrome avait déjà été constaté en 1898 par Eichhorst après une diurèse par la digitale associée à la théobromine.

Les auteurs américains Poll et Stern donnent une bonne étude de ce syndrome. Ils observent d'abord quelques symptômes préliminaires tels que : fatigue, insomnie, confusion mentale (évoluant parfois vers le délire et la psychose) qui peuvent être suivis par de l'apathie, coma et dans quelques cas, mort. On note presque constamment de la pâleur des téguments avec sécheresse de la langue et soif intense. Parfois une diurèse marquée est seulement suivie d'asthénie simple, mais profonde. Les auteurs prennent soin de signaler que le tableau clinique décrit peut se rencontrer en dehors de l'emploi des diurétiques mercuriels et qu'en aucun cas ces observations ne doivent être prises comme prétexte pour s'abstenir de l'usage de ces médicaments de valeur.

Ce syndrome en effet est attribué uniquement à la rapide déplétion aqueuse et chlorurée.

Son traitement consiste :

1° En administration d'eau par la voie buccale, le plus tôt possible ;

2° En administration de chlorure de sodium par la voie buccale, en capsules d'abord, en solution à 1 0/00 ensuite.

3° Si les méthodes précédentes sont impossibles à employer on aura recours à l'administration parentérale de chlorure de sodium. Cette voie est moins active, mais peut rendre service cependant. Si l'on tarde, les conditions peuvent devenir irréversibles et une issue fatale en est la conséquence.

CHAPITRE VIII

INDICATIONS DES DIURETIQUES MERCURIELS

Pour faciliter notre exposé nous diviserons les indications des diurétiques mercuriels en :

- 1° Indications majeures ;
- 2° Indications mineures ou secondaires.

1. — *Indications majeures.*

Les diurétiques mercuriels qui sont des agents thérapeutiques d'une grande puissance trouvent leurs indications primordiales dans :

- a) Les œdèmes et épanchements d'origine cardiaque.
- b) Les ascites et œdèmes d'origine cirrhotique.

A) *Chez les cardiaques* les diurétiques mercuriels sont d'une utilité telle que beaucoup d'auteurs les tiennent en aussi grande estime que la digitale.

Si, à l'heure actuelle, l'accord est à peu près réalisé, par les cardiologues, sur la valeur des diurétiques mercuriels, il subsiste cependant de nombreuses divergences sur la question du moment où l'on doit pratiquer la première injection, chez un asystolique.

Pour quelques auteurs, dont Lian et Siguret, les diurétiques mercuriels ne trouvent pas leur indication dans « l'asystolie banale, où facilement on libère les œdèmes avec la digitaline, la théobromine, etc... »

De l'avis de ces auteurs on devrait employer les diurétiques mercuriels :

- 1° Après l'échec des médicaments habituels ;
- 2° Dans le cas d'œdèmes cardiaques rebelles ou récidivants ;

3° Dans l'asystolie avec anasarque accentuée.

Hayman émet une opinion voisine de celle des deux auteurs Français et estime que l'usage des diurétiques mercuriels, dans l'insuffisance cardiaque, doit être réservé au cas où les autres médications ont échoué.

Il y a une dizaine d'années la plupart des auteurs étaient de l'avis de Lian et Siguret, et leur opinion était même une opinion « avancée » en matière de diurétiques mercuriels.

A notre époque, la plupart des auteurs ont évolué et il y a moins de médecins qui se rangent du côté d'Hayman.

On a plutôt tendance, ces temps derniers, à admettre les idées de Thomson, Parkinson ou Engel.

Charles Engel conseille l'utilisation des suppositoires de Novurit, à la moindre diminution de l'élimination urinaire dans les dyspnées d'effort, par exemple. A ce moment le suppositoire de Novurit est le médicament souverain du stade pré-œdémateux, et selon cet auteur, la portée prophylactique de cette constatation est énorme.

Et Engel conclue en disant que pour lui la valeur thérapeutique des diurétiques mercuriels se rapproche de celle de la digitale.

Thomson va plus loin et, pour ne pas déformer sa pensée, nous reproduisons intégralement, ci-dessous, ses conclusions.

« Bien que les épanchements d'origine cardiaque constituent les indications principales des préparations mercurielles, ces malades en bénéficient également et

d'une façon remarquable dans leur état pre-œdémateux. Leur action est appréciable dans la dyspnée d'origine cardiaque, l'asthme cardiaque et la stase hépatique. Les diurétiques mercuriels augmentent la diurèse et diminuent le poids du corps, même dans les cas qui ne présentent pas d'épanchement *visible*. »

La conclusion d'une haute importance que nous devons tirer de ces recherches est que les diurétiques mercuriels doivent occuper une place prépondérante dans la thérapeutique des épanchements d'origine cardiaque et qu'ils ne doivent nullement céder cette place à la digitale ou à toute autre préparation. Ce ne sont pas de simples adjuvants du traitement digitalique et ils ne peuvent être assimilés au groupe des traitements par ponction ou par drainage des membres.

En résumé nous pouvons dire que l'insuffisance cardiaque à tous ses stades, excepté à la période terminale où la réponse est toujours très mauvaise, est l'indication majeure des diurétiques mercuriels. Grâce à cette médication on diminue considérablement le nombre des asystolies irréductibles, et, dans bien des cas, on a pu prolonger de plusieurs années l'existence des malades.

N'oublions pas enfin que l'apparition et le succès des diurétiques mercuriels a contribué à faire abandonner les mouchetures et les tubes de Southey qui, dans quelques années auront rejoint dans les vitrines les clystères et autres instruments de la Médecine de nos aïeux.

B) *Chez les cirrhotiques*. — Les diurétiques mercuriels ne rendront pas moins de services et Paul Savy estime même que les cirrhoses ascitogènes constituent

les meilleures indications pour les diurétiques mercuriels, et c'est dans de tels cas que cet auteur a obtenu les résultats les plus probants.

En 1923 Giraud, dans sa thèse, montrait les bons résultats obtenus avec le cyanure de mercure dans les cirrhoses veineuses.

En 1925, Rowntree, Keith et Barrier, en Amérique, annonçaient les beaux résultats qu'ils avaient constatés dans le traitement des ascites des affections hépatiques, par le Novasurol.

Mais en 1927, Martin, dans sa thèse, montre l'action néfaste du cyanure de mercure dans les ascites cirrhotiques et depuis, en partie à la suite de travaux de ce genre, en partie grâce au développement de la médication diurétique organo-mercurielle, l'emploi du cyanure a été à peu près complètement abandonné dans ces affections.

Mais les travaux de Saxl, de Rowntree et autres ont été repris avec le Salyrgan, le Neptal et le Novurit et actuellement nous possédons une littérature abondante sur l'emploi de la médication diurétique mercurielle dans les ascites. Récemment Ida Liphshütz a consacré sa thèse à cette question et donne un certain nombre d'observations mettant en évidence les heureux effets des diurétiques organo-mercuriels dans ce genre d'affections.

Carnot, Bariety et Boltanski ont montré, il y a une dizaine d'années, les bons résultats obtenus avec le Neptal chez les cirrhotiques.

A la même époque, Mouquin, Giroux et Schmidl ont obtenu avec ce même médicament des résultats remarquables, en particulier chez un malade de 65 ans ayant une hépatite chronique éthylique avec ascite importante.

Lian et Siguret ont obtenu deux beaux résultats dans des cirrhoses hépatiques avec ascite, mais à côté de cela ils ont eu 3 échecs.

Blum et Carlier signalent par l'association chlorure de calcium et diurétiques mercuriels des effets diurétiques d'une grande puissance.

A l'étranger, les résultats sont en général favorables. Pal (de Vienne), Popper, Spengler, signalent chacun plusieurs succès.

Moga, Crawford, obtiennent d'excellents résultats. Steward et Wheeler constatent d'assez bonnes diurèses mais l'action des diurétiques mercuriels leur semble moins remarquable dans les ascites que dans l'asystolie.

Selon Ida Liphshütz, une bonne diurèse fait prévoir une bonne évolution.

Pour Duron, le pronostic dépend surtout du coefficient de Maillard et du coefficient azoturique, l'augmentation du premier, et la baisse du second sont de mauvais augure.

Dans beaucoup de cas, lorsque les diurétiques mercuriels ne suffisent pas à assécher l'ascite, ils permettent tout au moins d'espacer les ponctions.

Dans les ascites on emploiera les injections intra-veineuses, intra-musculaires ou intra-péritonéales. Les suppositoires peuvent aussi rendre des services.

De la thèse d'Ida Liphshütz nous extrayons ce dernier paragraphe :

« ...Employés précocement, mais prudemment, considérés comme une partie du traitement des cirrhoses ascitiques, les diurétiques mercuriels organiques peuvent rendre dans les cirrhoses ascitiques de réels services. »

2. — *Indications mineures.*

Tout en étant secondaires, ces indications n'en sont pas moins intéressantes.

En dehors des contre-indications signalées plus loin, bon nombre d'affections rénales tirent grand bénéfice de l'emploi des diurétiques mercuriels pour lutter contre les œdèmes ou l'ascite. Mouquin, Giroux et Schmidl dans deux cas de néphrite avec oligurie et œdèmes ont obtenu de beaux succès. Mais ici plus que jamais il faudra être prudent et bien surveiller le taux de l'urée sanguine et les urines pour rechercher l'albumine, le sang ou les cylindres.

Engel obtient de bons résultats avec le Novurit, sans tenir compte de la cause de la néphrite. Moga, dans deux cas, dont une néphrite syphilitique, obtient de très belles diurèses et une disparition des œdèmes.

Les épanchements pleuraux ont été traités par la médication diurétique avec des succès variables — Carnot, Bariety et Boltansky ont eu trois beaux résultats.

Moga (de Cluj), au sujet de l'effet du Novurit dans les pleurésies tuberculeuses distingue les cas où le diurétique a été injecté pendant la période d'activité du processus inflammatoire avec température élevée et la collection relativement rapide du liquide, période pendant

laquelle le diurétique était inefficace, et la phase suivante où par une diurèse abondante il réussit à éviter ou espacer les évacuations mécaniques du liquide.

Le trajet intra-pleural semble à cet auteur aussi bon que la voie musculaire.

A ce sujet Horwitz (de Lubeck) va plus loin et de ses expériences il conclue que l'action diurétique du Salyrgan injecté dans la plèvre est plus intense et plus durable qu'après injection intra-veineuse de la même quantité de mercure. Cet auteur ajoute que le Salyrgan injecté dans la plèvre est aussi efficace dans les transsudats que dans les exsudats.

Dans les épanchements péricardiques les résultats sont en général assez bons. Duran I. Arrom a obtenu, avec le Novurit une nette amélioration de l'état général d'un enfant de 9 ans qui, après une atteinte rhumatismale, fit une insuffisance mitrale et une péricardite avec grand épanchement.

Les épanchements articulaires sont aussi dans quelques cas heureusement influencés.

Schmidl, dans un cas d'obésité, a obtenu des résultats encourageants. Quelques auteurs ont signalé des faits analogues, mais toutes les obésités ne réagissent pas à la médication mercurielle.

Pellissier, Schmidl et Jean signalent les heureux effets du Neptal dans les bronchites chroniques, du type catarrhe pituiteux. Ils constatent après une forte diurèse chlorurée une régression rapide de la dyspnée.

Hollos dans l'asthme, Bogdan dans l'épilepsie, Schmidl dans l'eczéma, signalent aussi des résultats intéressants.

Miémicki dans le lupus a remarqué que les injections intra-veineuses de Salyrgan renforcent l'action thérapeutique du régime dechloruré.

Pellissier, Schmidl et Jean ont utilisé le Neptal dans un cas de néphrite aigüe. Il est curieux de noter que c'est ici qu'ils ont obtenu la plus forte diurèse, mais l'emploi des diurétiques mercuriels n'est pas à conseiller dans un tel cas.

Nous pensons que les indications des diurétiques mercuriels sont très vastes et que leur champ ne cessera de s'accroître.

Dans une récente conférence faite à Dijon, Joltrain déclare qu'il conviendrait d'essayer les diurétiques mercuriels dans les anuries chez les gazés !

Pour clore ce chapitre nous dirons quelques mots de l'action paradoxale des diurétiques mercuriels dans le diabète insipide.

Schnur fut le premier à constater, en 1923, que chez des malades présentant un diabète insipide, l'injection de Novasurol amenait une chute de la diurèse.

Peu après, Bauer et Aschner confirmèrent ces résultats.

Puis d'Antonia, Bua et, récemment, Decourt, Fischer et Guillemin firent les mêmes constatations.

Cette action antipolyurique des diurétiques mercuriels a été vérifiée par Decourt et ses collaborateurs avec le Neptal. Chez un malade urinant de 8 à 10 litres par 24 heures, une injection de 1 cc 5 de Neptal ramène la diurèse à 5 l. 250 le lendemain de l'injection, le jour suivant elle passe à 6 litres puis 8 l. 500 et 9 l. 500.

Une deuxième injection alors que la diurèse s'était stabilisée aux environs de 8 l. 750 amène la quantité des urines de 24 heures aux environs de 4 l. 600.

L'interprétation de ces faits donne naissance à des hypothèses et à des remarques très intéressantes.

La réduction de la diurèse aqueuse après une injection de Neptal dans un cas de diabète insipide serait la conséquence de la déchloruration ; il y aurait superposition de l'action du diurétique mercuriel à celle du régime déchloruré, et nous rejoignons ainsi les constatations faites par Miénicki dans le lupus vulgaire.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU

Vu : le Président de Thèse,
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
G. ROUSSY.

CONTRE-INDICATIONS

La hardiesse des expérimentateurs a permis de restreindre le nombre des contre-indications des diurétiques mercuriels, mais nous estimons, en comparant les résultats des différents auteurs que nous avons consultés, que la prudence doit ici plus que partout ailleurs l'emporter sur la témérité.

En 1927, Rathery et Maximin parlant du Neptal, pouvaient dire :

« L'insuffisance hépatique grave, la tendance aux hémorragies, l'endocardite secondaire des cardiaques, les néphrites aiguës sont autant de contre-indications, tout au moins de causes d'échecs de ce médicament ».

Il n'y a pas grand chose à modifier à ce texte et nous pensons qu'il est inutile ou dangereux d'employer les diurétiques mercuriels dans les cas suivants :

La néphrite aiguë, l'azotémie supérieur à 1 gramme, la sclérose rénale avancée, l'insuffisance hépatique grave, les tendances hémorragiques, la température, la cachexie, l'endocardite secondaire des cardiaques.

CONCLUSIONS

1. — L'action des diurétiques mercuriels est à la fois tissulaire et rénale.

2. — Les diurétiques mercuriels sont les agents diurétiques les plus puissants que l'on connaisse, notamment lorsqu'ils sont associés à certains sels (chlorure d'ammonium, sels biliaires), ou à la médication purique.

3. — Les indications majeures des diurétiques mercuriels sont constituées par :

- les œdèmes et épanchements d'origine cardiaque.
- les ascites et œdèmes d'origine cirrhotique.

4. — Les indications secondaires sont très variées :

- les épanchements pleuraux,
- les épanchements péricardiques,
- les épanchements articulaires

de causes diverses ;

- l'obésité, etc...

5. — Les contre-indications des diurétiques mercuriels sont moins étendues qu'on l'avait pensé tout d'abord. Elles comportent essentiellement les néphrites aiguës, l'azotémie supérieure à 1 gr., la sclérose rénale avancée, l'insuffisance hépatique avancée, les tendances hémorragiques, la température, la cachexie.

6. — La diurèse consécutive à l'administration des sels organo-mercuriels est une diurèse aqueuse et chlorurée.

7. — L'association à la théophylline renforce considérablement l'action des diurétiques mercuriels probablement en augmentant la résorption locale.

8. — L'application des diurétiques mercuriels sous forme de suppositoires offre de sérieux avantages thérapeutiques. Elle permet un traitement prolongé et ambulatoire, mieux accepté du malade.

9. — Le chlorure d'ammonium administré à raison de 4 à 6 gr. par jour pendant les deux jours qui précèdent l'emploi du diurétique mercuriel renforce l'action de ce dernier probablement en provoquant l'acidose qui favorise la diurèse.

10. — Le mode d'administration (voie veineuse, musculaire ou rectale) sera adapté aux circonstances et au malade. Le rythme des injections ne doit pas être inférieur à une injection tous les 3 - 4 jours. Pour les suppositoires, il est préférable de laisser s'écouler 5 jours entre chaque administration.

11. — Nous ne conseillons pas l'emploi systématique de la digitale en association aux diurétiques mercuriels. La digitale a ses indications comme les diurétiques mercuriels ont les leurs, mais si ces indications peuvent être communes, elles ne le sont pas obligatoirement. Les cas qui semblent le plus heureusement influencés par l'association digitale et diurétiques mercuriels sont ceux où l'on constate en plus des épanchements de l'auricular flutter.

12. — Les œdèmes d'origine cardiaque possèdent donc deux médications majeures : l'une la digitale agissant sur l'appareil circulatoire, l'autre les diurétiques mercuriels agissant sur le système rénal et tissulaire.

13. — Les diurétiques mercuriels ont une valeur prophylactique au stade pré-œdémateux, à la moindre diminution de l'élimination urinaire et dès l'apparition de l'orthopnée chez les cardiaques.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHITOUV. — Elimination aqueuse par un abcès involontaire causé par le Novasurol. *Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôpitaux* 1-421 - 1928.
- ALDRICH (C.-A.) et CLURE (W.-Mac.). — Temps nécessaire pour la disparition de l'injection intradermique de solution saline. *J.A.M.A.* 1923-81 A 293.
- Le test de l'injection saline intradermique. *J.A.M.A.* 82 B : 1425-1924.
- BELITRANDI (L.). — Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diurétique mercurial, le Neptal. Thèse Med. Bordeaux 1928.
- BERNHEIM (E.). — De l'emploi de la nouvelle préparation mercurielle Salyrgan, en tant que diurétique. *Thérap. d. Gégluw.* 65 : 528-1924.
- BINGER (M.-W.) et KEITH (N.-M.). — Action des diurétiques dans différents types d'œdèmes. *J.A.M.A.* 101 : 2009 - 23-12-1933.
- BIX. — *Wien. Klin. Wochenschr.* 10. 1927.
- BLUM et CARLIER. — De l'emploi des diurétiques mercuriels. L'application au traitement de l'ascité de la cirrhose atrophique du foie et de la cirrhose cardiaque. *Presse Med.* N° 23 P. 353-1928.
- BLUMGART (W.) GILLIGAN (D.-R.) et VOLK (M.-C.). — Action of diuretic drugs. *Arch. int. Med.* 54 : 40 - Juillet 1934.
- BOUYOUCOS. — Sur le mécanisme de la diurèse provoquée par les composés mercuriels organiques du type « Neptal » ou « Salyrgan ». *Presse Méd.* 43.221-224, 9-2-1935.
- Influence du Neptal sur l'imbibition du muscle gastroc-némien de la grenouille. *Compte rendu Soc. de Biol.* 115 : 1173-1175 - 1934.
- La chlorurie, l'hydrurie, la chlorémie, l'hydrémie au cours de la diurèse par les sels mercuriels organiques. *Compte rendu de la Soc. de Biol.* : 115 : 1170-1172 - 1934.
- CARNOT-BARIETY et BOLTANSKI. — Action diurétique du 440 B. chez les cirrhotiques. *Paris Méd.* : 20 : 464-470 14 mai 1927

CASTRO (U. de). — Il potenziamento dell'azione diuretica dei mercuriali mediante il sale sodico dell'acido deidrocolico. *Bull. d. Sc. Méd. Bologna* 106 : 369-387 Nov. Déc. 1934.

CHABANIER (H.), LEBERT (M.) et LUMIERE (F.). — Analyse physiologique de l'action du 440 B. (Neptal). *Bull. soc. Fr. d'urol.* 6 : 259 - 19-12-27.

COLLINS (G.-W.). — Chemical examination of salyrgan. *J.A. M.A.* 91 : 1994 22-12 - 1928.

CRAWFORD (J.-H.) et MAC DANIEL (W.-S.). — Quelques observations sur les diurétiques mercuriels. *Annals. of Int. Méd.* 8 : 1266-1273 avril 1935.

DECOURT (J.), FISCHER (L.) et GUILLEMIN (C.-O.). — Effet paradoxal du neptal sur la diurèse dans le diabète insipide. *Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 1434-1440 16-11-1936.

DE GRAFF (A.-C.), BATTERMAN (R.-C.) et LEHMANN (R.-A.). — Influence de la théophylline sur l'absorption du novurit et du Salyrgan au siège des injections intramusculaires. *J. Pharmacol et Exper ther.* 62 : 26-36 janvier 1938.

DE GRAFF (A.-C.), NADLER (J.-E.) et BATTERMAN (R.-C.). — A Study of the diurétic effect of mercupurin in man. *AM. Heart J.* 832. 1935 et *AM.J.M. Sc.* 191 : 526-538 avril 1936.

DENNIG (H.), DILL (D.-B.) et TALBOTT (J.-H.). — Bilanzuntersuchung einer Salmiakazodose. *Arch. F. exper. Patho. U. pharmacol.* 144 : 297 - 1929.

DENNING et KRAUSE (E.). — La diurèse par l'administration rectale de Novurit *Munchen Med. Wechsch.* 82 : 1865-1866 22 nov. 1935.

DURAN ARROM (D.). — Estudio radioquimografico de un caso de pericarditis con gran derrame. Barcelona 1938.

DURON (René). — Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure. Thèse Méd. Paris 1929.

ENGEL (Charles). — De l'application des diurétiques mercuriels par voie rectale, en particulier sous la forme de suppositoires. *Bruxelles Méd.* 17 : 1311-1315, 4 juillet 1937.

- ENGEL (K.), EPSTEIN. — Die Quecksilberdiurèse. *Ergebn d. inn. Méd. u Kinderh* 40 : 187 - 1931 et 40 : 256, 1931.
- ETHRIDGE MYERS et FULTON. — The modifying effect. of Various inorganic salts on the diurétic action of Salyrgan. Medical Papers dedicated to Henry Asbury Christian. Baltimore. Waverly Press. Inc. 1936 p. 223.
- FIESSINGER (N.). — *Journal du Praticien* N° 30, p. 1927.
- FLEXNER (J.). — Les suppositoires mercuriels comme diurétique. *Ann. Of. Int. Méd.* II : 1962-1972, Mai 1938.
- FLIEDERBAUM et L. KRASUCKA. — Action diurétique synergique du mercure et des composés d'ammonium. *Presse Méd.* 40 : 854-856, 28 mai 1932.
- FOURNEAU (E.) et MELVILLE (K.-I.). — 1. — Au sujet de la toxicité mercurielle, son évaluation, mécanisme et relation avec la constitution chimique - 41 : 21 - 1931 *Journal Pharm. Exp. Thérap.*
2. — L'évaluation quantitative de la diurèse mercurielle et sa relation avec la constitution chimique. 41 : 47 - 1931.
- FULTON (H.N.). — Mercurin suppositories as diurétic in treatment of edema. *New England J. Méd.* 214 : 1092-1095, 28 mai 1936.
- GIRAUD (R.). — Cirrhoses veineuses - traitement - efficacité du cyanure de mercure - thèse Méd. Paris, 1923.
- GOVAERTS (P.). — Origine rénale ou tissulaire de la diurèse par un composé mercuriel organique. *Compte rendu de la Soc. de Biol.* 99 : 647-649, 27 juillet 1928.
— L'action diurétique du Novasurol. *Arc. Intern. de pharmacodyn. et de Ther.* 36 : 99, 1929.
- GREENWALD et JACOBSON. — Sudden death due to mercurial diurétics. *J. of Pédiatrics* 11 : 540-546, oct. 1937.
- GRINIER. — Le mercure. Son histoire thérapeutique, thèse Méd. Paris 1930.
- HAHN (A.). — Novurit, ein neues diurétikum - *Wien Klin. Wchnschr.* 42 : 1.477, 1929.

- HARVIER. — La Thérapeutique en 1927. *Paris Méd.* N° 49, p. 448, 3 déc. 1927.
- HAYMAN (J.-M.-Jr). — L'emploi clinique des diurétiques. *J.A.M.A.* 107 : 1937, 12 déc. 1938.
- HERRMANN (G.), SCHWAB (E.-H.), STONE (C.-T.) et MARR (W.-C.). — De l'avantage d'alterner les diurétiques végétaux et minéraux dans le traitement des œdèmes de l'insuffisance cardiaque. *J. Lab. and Clin. Méd.* 18 : 902, 1933.
- HORWITZ (S.). — Injection intrapleurale de Salyrgan. *Deutsche Méd. Wchschr.* 61 : 305-306, 22 février 1935.
- ISSEKUTZ et VEGH. — Über die diuretische wirkung organischer Quecksilber verbindungen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* 138-245, 1928.
- JACCHIA. — Valeur thérapeutique de l'association d'un sel de sodium de l'acide dehydrocholique avec les diurétiques mercuriels. *Rassegna di terap. e. pat. chir.* 6 : 65-79, février 1934.
- JENDRASSIK. — Das Kalomel als diuretikum - *Deutsches. Arch. F. Klin. Méd.* 1885 - 86 - 38 - 499.
- JOLTRAIN. — Conférence faite à Dijon. *Bulletin de l'U. Fédérative Nationale des Méd. de Rés.* 9-10 : 470, oct. 1938.
- KAYSER (F.). — Contribution à l'étude de la pharmacodynamie de quelques nouveaux composés mercuriels. Thèse de Pharmacie, Paris, 1931.
- KEITH (N.-M.). — Action and use of diuretics with especial référence to mercurial compounds. *J.A.M.A.* 107 : 2047-2051, 19 déc. 1936.
- KEITH (N.-M.), BARRIER (C.-W.) et WHEELAN. — L'action diurétique du NH 4 Cl et du Novasurol dans les cas de néphrites avec œdème. *J.A.M.A.* 85 : 799, 12 sept. 1925.
- KNUD-O-MOLLER. — Untersuchungen über die Quecksilberrauscheidung nach Verabfolgung von Salyrgan an Menschen, *Arch. f. exper. Path. U. Pharm.* 81 : 148, 1930.
- LEBERMAN. — *Deutsch. Méd. ; Wchschr* 48. 1927.

- LIPHSCHUTZ (Ida). — Contribution à l'étude des effets des sels mercuriels organiques dans les ascitès cirrhotiques. Thèse Méd., Paris, 1936.
- LOEPER (M.). — Les diurétiques. *Le Progrès Méd.* 47 : 20-25, 15-11-1930.
- MACREZ (C.). — Diurèse et dépuration rénale. Effets de la morphine en particulier chez les cardiaques. Thèse Méd. Paris 1937
- MARTIN (H.). — Ascites cirrhotiques - Traitement par le cyanure de mercure, quelques résultats. Thèse Méd. Paris 1927.
- MARENGO et MASSIMELLO. — Action diurétique de l'emploi combiné des sels mercuriels et des sels biliaires. *Gior. D. r. Acad. di méd. di Torino* (parte seconde) 97 : 254-258, Juillet-sept. 34
- MAXWELL (E.S.), SCOTT (J.W.) et HARVEY (J.). — Etude des effets des diurétiques mercuriels sur les maladies des reins. *J.A.M.A.*, 101 2074, 23 déc. 1933.
- MELVILLE (K.S.) et STEHLE (R.C.). — Mercurial diurésis. *J. Pharmacol. and exper. therap.* 34 : 209-222, octobre 1938.
- MIENICKI (M.). — Renforcement de l'action thérapeutique du régime sans sel dans le lupus vulgaris par les injections intra-veineuses de Salyrgan. *Przeegl. dermat.* 29 : 346-352, sept. 1934.
- MOGA (A.). — Observatiuni clinice asupra actiunū diuréticului mercurial novurit. Cluj. Méd. 7 : 1 juillet 1934.
- MOLNAR. — Mort subite consécutive à l'injectio intra-péritonéale de novurit. *Kl. Wchnschr.* 14 : 239-240, 16 février 1935
- MOUQUIN, GIROUX et SCHMIDL. — Un nouveau diurétique mercuriel, le 440 B. *Paris Méd.* 20 : 457-463 14 mai 1927.
- NEUBAUER. — *Klin. Woch.* 23, 1923.
- NICK. — Etude clinique sur les propriétés diurétiques du composé mercuriel 440 B. thèse Méd., Lille, 1928.

- PARKINSON (J.) et THOMSON (W.-A.-R.). — Mercurial (novurit) suppository as diuretic for cardiac edema. *Lancet*. 1 : 16-19 jan. 1936.
- PELLISSIER, SCHMIDL et JEAN. — Quelques résultats obtenus avec le nouveau diurétique mercuriel, le 440 B. de l'Institut Pasteur. *Presse Méd.* p. 789, 22 juin 1927.
- PERELMAN (N.). — Contribution à l'étude de l'administration prolongée des diurétiques organo-mercuriels. Thèse Méd. Paris, 1938.
- PERRAULT (M.). — Thérapeutiques déplétives dans le traitement de l'asystolie. *Progr. Méd.* 7-253, 13 fév. 1936.
- A propos du traitement des asystolies rebelles. *La Méd. Internationale illustrée*, 2 : 54-57, fév. 1936.
- PETERS (J.-P.) et Van SLYKE (D.-D.). — Quantitative clinical chemistry Baltimore - The Williams and Wilkins compagy, 1931.
- PINELLI. — Renforcement de l'action diurétique du Salyrgan par le Décholin. *Bull. d. sc. Méd. Bologna* 105 : 11-19 janv. fév. 1933.
- POILL (D.) et STERN (J.-E.). — Untowards effects of diurésis, with spécial référence to mercurial diurétiques. *Arch. Int. Méd.* 58 : 1087-1094, décembre 1936.
- POPPER (L.). — Ein neues Quecksilber diurétikum « novurit ». *Méd. Klin.* 25 : 912, 1929.
- PRATSICAS (A.). — Das Quecksilber diurétikum « Novurit » in der Klinik. *Wien Méd. Wchnschs* 83 : 28, 1933.
- RAHNLOW et RITTERBAND. — D. Méd. Wchnschs. 47, 1926.
- RATHERY et MAXIMIN. — Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, p. 1302, 1927.
- RIMBAUD, CHARDONNEAU et ARNAL. — Le 440 B. (neptal) diurétique mercuriel dans les œdèmes des cardiaques. *Gaz. des Hôpitaux*, 61 : 1086-1087, 28 juillet 1928.
- Compte rendu de la séance du 18 mai 1928 de la Société des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc Médit.

ROWNTREE (L.-G.), KEITH (N.-M.) et BARRIER (C.-W.). — Le Novasurol dans le traitement des ascites des affections hépatiques. *J.A.M.A.* 85 : 1187, 17 oct. 1925.

SAXL (P.). — Fortschritte des diurèsethérapie. *Wien Klin. Wchnschr.* 43 : 916, 1930.

SAXL et ERLSBACHER (O.). — Über die Verstärkung der Novasurol (u salyrgan) diurese durch ammoniumchlorid. *Wien Klin. Wchnschr.* 42 : 36, janvier 1929.

SAXL (P.) et HEILIG (R.). — Sur l'action diurétique du Novasurol et d'autres composés mercuriels en injections. *Wien. Klin. Wchnschr.* 33 : 943, 1929.

SCHMIDL (S.). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. Thèse Paris, 1927.

SAVY (Paul). — Traité de thérapeutique clinique, p. 1256, 2^e édition. Masson, Editeur.

SCHMITZ (H.-C.). — L'effet de l'euphylline et du salyrgan sur la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire. *J. clin. Invest.* 11 : 1675, 1932.

SOLLMANN (T.) et SCHREIBER (N.-E.). — Comparative response to clinical response of various mercurials. *Arch. Int. Méd.* 58 : 1067-1086, décembre 1936.

SPENGLER (G.). — Zur therapie des Leberzirrhose. *Wien Klin. Wchnschr.* 44 : 257, 1931.

STEUER et WOLPAW (S.-E.). — Diurétic action of mercupurin. *J. Lab. et Clin. Méd.* 21 : 298-300, décembre 1935.

STEWART (H.-J.) et WHEELER (C.-H.). — Use of mercupurin in treatment of congestive heart failure and in mobilization of excess body fluid. *The Am. Heart J.* vol. 14, Nov. 1937 N° 5 p. 526-539.

STREYER (A.). — Über osmotische analyse des Harns. *Beitrag zur chem. physiol. u. Path.* 2-312, 1902.

THOMSON (W.-A.-R.). — Diurétiques organo-mercuriels dans le traitement de l'œdème d'origine cardiaque. *Quart. J. Méd.* 6 : 321-381, juillet 1937.

TIFFENEAU et BOYER. — Action diurétique des composés mercuriels, *Paris Méd.* 1924, 6 déc. p. 475.

WISEMAN. — Prolonged use of salyrgan us diurétic. Case with 270 injections in 5 years. *J.A.M.A.* 99 : 114-115, 9 juill. 1932.

WOLF (J.). — *Canad. M.A.F.* 25 : 73 1931.

TRAVAUX QUE NOUS AVONS CONSULTÉS

mais qui ne nous ont pas servi directement
à l'élaboration de notre thèse.

BARRAL. — Les diurétiques. *Journal de Méd. et de Chir. pratique T.C.J.* 10 juin 1930 11^e cahier, p. 393-402.

BLUM et SCHWAB. — Action diurétique des composés mercuriels. *Presse Méd.* 1922, p. 1082.

CASSIDY (M.-A.). — The treatment of cardiac cases. *The Brit. Méd. journal* N° 3 810, 13 jan. 1934, p. 45-47.

DOSSOT (R.). — L'urologie en 1928 : un nouveau diurétique : le Neptal, *Paris Méd.* N° 42, p. 318, 20 oct. 1928.

DURAN I ARROM. — Dissociacio auriculoventricular isorritmia permanent (cas clinic) Barcelone 1938 Généralitat de Catalunya.

FILCHNE et BIDERFELD. — Beitrage zur Lehre von der diurèse. *Arch. f.d. ges. Physiol.* 95 : 439, avril 1903.

GOLDHAMMER, L. LENIER, D. SCHERF. — Le volume du sang circulant avant et après diurèse mercurielle. *Klinische Wchnschr* t.14, N° 31, 3 août 1935, p. 1109-1112.

GORHAM (L.-W.) et CROUNSE (K.-E.). — Internal clin. I : 76, 1934.

RAVEN (M.-O.). — Origine of cardiac edema with special reference to use of mercurial diuretics. *The Lancet* 2 : 1220-1221 -1-12-34.

RAVINA. — L'année thérapeutique, 1937.

SAVOIRE (C.). — A propos d'une observation concernant l'emploi d'une nouvelle médication diurétique. *Concours Méd.* 46 : 15 nov. 1936.

SZENT PALLY (I.) et SZENT MIKLOSSY (E.). — Diurèse obtenue par application rectale de Novurit, *Clin. Méd.* 18 : 237-239, 1-4-1937.

TAILLANDIER (M.). — Toxicité de quelques nouveaux composés mercuriels organiques. Thèse Méd. Paris, 1931.

